

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.G. Lasch und Prof. Dr. H.J. Dengler
Abteilung: Prof. Dr. H.G. Lasch

**DIE BEEINFLUSSUNG DER BLUTFETTE BEIM
GENERALISIERTEN SANARELLI-SHWARTZMAN-PHÄNO-
MEN DURCH NIKOTINSÄURE, OROTSÄURE
UND KLEINE HEPARINDOSEN.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Franz Günther Nowak
aus Reichenberg

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H.G. Lasch und Prof. Dr. H.J. Dengler
Abteilung: Prof. Dr. H.G. Lasch

**DIE BEEINFLUSSUNG DER BLUTFETTE BEIM
GENERALISIERTEN SANARELLI-SHWARTZMAN-PHÄNO-
MEN DURCH NIKOTINSÄURE, OROTSÄURE
UND KLEINE HEPARINDOSEN.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Franz Günther Nowak
aus Reichenberg

Gießen 1971

Dekan: Professor Dr. H.G. Lasch

Referent: Professor Dr. K. Huth

Korreferent: Professor Dr. S. Róka



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. Einleitung	1
B. Methodik	17
1. Gerinnungsanalyse	17
2. Lipidanalyse	20
3. Statistische Auswertung	28
C. Versuchsanordnung und Ergebnisse	30
1. Allgemeine Versuchsanordnung	30
2. Versuchsreihe I: Behandlung des SSP mit Nikotinsäure	31
a) Versuchsanordnung	31
b) Besprechung der Ergebnisse	32
c) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse	37
3. Versuchsreihe II: Behandlung des SSP mit Orotsäure	47
a) Versuchsanordnung	47
b) Besprechung der Ergebnisse	48
c) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse	55
4. Versuchsreihe III: Behandlung des SSP mit Heparin in kleinen Dosen	67
a) Versuchsanordnung	67
b) Besprechung der Ergebnisse	67
c) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse	70
D. Diskussion	77
E. Zusammenfassung	92
F. Literatur	94

A. E I N L E I T U N G

Das klassische generalisierte Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (SSP) des Kaninchens entwickelt sich nach zweimaliger intravenöser Injektion subletaler Dosen von Endotoxin gramnegativer Erreger im Abstand von 24 Stunden (15, 103, 142, 151). Als pathognomonische Befunde werden dabei multiple Infarkte und Blutungen der inneren Organe beobachtet, falls die zweite Injektion um mehrere Stunden überlebt wird. Besonders charakteristisch sind beiderseitige Nierenrindennekrosen. Histologisch finden sich in der Endstrombahn disseminierte, teilweise gefäßobturierende Thrombozytenaggregate, Erythrozytenverklumpungen und Fibrinpräzipitate, die nach entsprechend langer Gewebsischämie zu Organteilnekrosen führen. Die Nierenrinde ist davon besonders häufig betroffen.

Der zentrale pathogenetische Mechanismus, der diesem Phänomen zugrunde liegt, ist eine durch das Endotoxin hervorgerufene komplexe Gerinnungsstörung, die als Verbrauchskoagulopathie bezeichnet wird (104, 105). Es kommt dabei nach einer anfänglich überschießend aktivierten, durch verschiedene sekundäre Mechanismen perpetuierten generalisierten intravasalen Gerinnung zu einem Verbrauch des Gerinnungspotentials, Defibrinierung und Thrombenbildung. Der resultierende hämostatische Defekt kann sich in ausgedehnten Blutungen äußern. Eng verbunden mit dem deletären Ablauf sind die cytotoxischen Effekte (167) und die Kreislaufwirkungen (73) des Endotoxins, die neben dem durch Nekrosen oder Blutungen bedingten Ausfall funktionell wichtiger Organe den häufig letalen Ausgang dieses Experimentes bestimmen.

Das Kaninchen ist das klassische Versuchstier für das SSP. Der pathogenetische Ablauf ist kompliziert und teilweise noch unklar. Injiziertes Endotoxin verschwindet innerhalb kürzester Zeit fast völlig aus dem Plasma und kann dann in Leukozyten (17), Thrombozyten (114), Erythrozyten (56) und

Gefäßendothelien (139) sowie Nieren, Lungen, Milz und zum größten Teil in der Leber nachgewiesen werden (17, 155). Allerdings kann nach größeren Endotoxindosen ein Resttoxin-gehalt noch mehrere Stunden im Blut zirkulieren (22). Die Leukozyten können das Toxin zwar durch Abbau entgiften, werden aber auch geschädigt (58), so daß es in größerem Maße zum Untergang dieser Zellen kommt mit Freiwerden von thromboplastischen Komponenten (106), Histamin (34), aktiven Lysosomenproteasen (8, 28, 79, 165), Lysosomengranula und Membranpartikeln. Die beiden zuletzt genannten Leukozytendegradationsprodukte werden bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen z.B. in der Lungenstrombahn wiedergefunden (78). Die Thrombozyten erfahren ebenso wie die Erythrozyten eine Zunahme der Membranpermeabilität, die bei den Thrombozyten zur Freisetzung von Histamin (80, 123), Serotonin (80), ADP, ATP (114, 175), blutgerinnungsaktivierenden Phosphatiden und fibrinolysebeeinflussenden Substanzen führt (175). Aus den Erythrozyten werden ebenfalls thromboplastische und fibrinolytische Aktivitäten mobilisiert, evtl. kann sogar Hämolyse eintreten (106). Schließlich können alle drei Blutzellarten als Korpuskel durch Bildung von Aggregaten und Thromben in der Endstrombahn festgehalten werden (169) und zu der hauptsächlich bei Thrombozyten und Leukozyten bereits in der Frühphase des SSP zu beobachtenden Cytopenie führen.

Die Gefäßendothelien werden schwer geschädigt (84, 167), nach der Vorstellung von LASCH und MÜLLER-BERGHaus (103, 120, 122) soll es dadurch zur Startung von Gerinnungsvorgängen, u.a. durch Freisetzung von Gewebsthrombokinase und Aktivierung des Hageman-Faktors kommen (120). Die Durchlässigkeit der Kapillarwand nimmt zu, so daß ein Übertritt von Blutkorpuskeln und Plasma mit seinen Makromolekülen in den Extravasalraum erfolgt (26), so nimmt der Lymphstrom im Ductus thoracicus zu und mit diesem der Gehalt an Albuminen, Globulinen und besonders Fibrinogen. Letzteres kann

aber auch im Extravasalraum zur Gerinnung kommen (27), damit der Hämostasefunktion verlorengehen und den transkapillaren Stoffaustausch im Sinne eines fibrinreichen Ödems beeinträchtigen.

Wie oben bereits erwähnt, nehmen den Hauptbestandteil des zirkulierenden Endotoxins Organe auf, die phagozytosefähige Zellen (RES) enthalten, so u.a. Lunge, Milz und Leber (17, 22, 155). Dort wird das Endotoxin nicht nur gespeichert, sondern auch detoxifiziert. Über diesen Abbau-mechanismus gibt es noch keine einheitliche Meinung, was auf der komplexen Zusammensetzung des Endotoxinlipopoly-saccharids beruht, doch es scheint so, daß der Lipidrest das toxische Prinzip darstellt (178, 179) und der Abbau-vorgang mit größerer Wahrscheinlichkeit durch Fettsäure-oxydationsvorgänge (31) als durch Esterasewirkung (153) charakterisiert ist. Die Potenz des Endotoxins, Membran-schädigungen an der Zellwand und in den Zellen, z.B. an Mitochondrien (162) und Lysosomen (87, 88, 176) hervorzu-rufen und damit lebensnotwendige Stoffwechselfunktionen und Fließgleichgewichte zu stören, trifft nicht nur die Blutkorpuskel und Endothelien, sondern auch die RES-Zel-len selbst (115), so daß es zum Rückstrom von nicht abge-bautem Endotoxin kommen kann (33). Nach PENNER und KLEIN (128) werden auch zentralnervöse Strukturen durch Toxine beeinflusst. Auf die metabolischen Konsequenzen der Schä-digung der Leberparenchymzelle wird später noch eingegan-gen. Diese primäre cytotoxische Wirkung des Endotoxins führt mit höchster Wahrscheinlichkeit zur Freisetzung bzw. Aktivierung eines humoralen Triggermechanismus, der insbe-sondere die Kreislaufveränderungen der sogenannten Früh-phase des Endotoxinschocks, die weitgehende Ähnlichkeit mit den Abläufen beim anaphylaktischen Schock hat (70), bestimmt. Endotoxin selbst ist zu einer direkten Beeinflus-sung der Vasomotorik oder des Nebennierenmarks nicht fähig (171). In Frage kommen als Mediatoren nach den heutigen Vor-stellungen biogene Amine, wie Histamin und Serotonin, Lyso-somenhydrolasen und evtl. Acetylcholin.

Das Freiwerden von Lysosomenfermenten aus polymorphkernigen Leukozyten in granulärer Form wurde bereits erwähnt (78), daß ein Konzentrat dieser Granula die erste präparative Endotoxindosis ersetzen kann, wurde für das lokale SSP von THOMAS (165) und für das generalisierte SSP von HORN u.Mitarb. gezeigt (79). Als Angriffspunkte dieser Hydrolasen wäre an das Kininsystem des Blutes mit Freiwerden u.a. von Bradykinin zu denken (7, 61) und an Gewebsabschnitte der Peripherie, die aufgrund einer noch zu beschreibenden Mikrozirkulationsstörung schlecht perfundiert werden und Lysosomenfermenten in hoher Konzentration ausgesetzt sind, die aus Leukozytenthromben direkt freigesetzt werden könnten. Infolge ihrer Wirkungsspezifität könnte das zu enzymatischer Aggression von Gefäßwandsubstanzen führen mit nachfolgender erhöhter Permeabilität in beiden Richtungen und allen damit verbundenen Konsequenzen, wie z.B. dem Einstrom von gerinnungsaktivierenden Substanzen. Endothelschädigung und Rupturen von Kupfferschen Sternzellen mit nachfolgendem Auftreten von sinusverschließenden Fibrin-Thrombozytenthromben wurden in der Rattenleber von McKAY u.Mitarb. beschrieben (115). Daß auch die Kaninchenleber bereits 5 Minuten nach Endotoxin Kathepsin und β -Glucuronidase freisetzt, wurde von WEISSMANN beschrieben (176). Einen Anstieg von Serotonin, Histamin und Bradykinin im Plasma nach Choleratoxin erbrachten die Untersuchungen von BHIDE u.Mitarb. (9). Ferner wurde ein Anstieg des Plasmaserotoningehaltes nach Endotoxin von DAVIS angegeben (35), nach DEPREZ (37) kann er bereits 15 Sekunden nach Endotoxin das 50fache des Kontrollwertes erreichen. Aber auch nach Thrombininfusionen kann ein Serotoninanstieg gemessen werden (63). Als Serotoninquelle sind in erster Linie Thrombozyten und Granulozyten anzusehen (80, 123). Ein Anstieg des Plasmahistamingehaltes wurde von HINSHAW u.a. beschrieben (72). Es stammt hauptsächlich aus den an diesem Amin reichsten Organen Leber (47), Granulozyten und Thrombozyten (80). Auch Serotonin kann

Histamin freisetzen (138), zusätzlich erfolgt eine Sensibilisierung des Organismus gegenüber beiden Aminen durch Endotoxin (168). Eine besondere Rolle spielen die histaminspeichernden Gewebsmastzellen der Lunge (71). Ihre Degranulation führt zusammen mit dem Histamin aus anderen Quellen und Serotonin (60), sowie Bradykinin (64, 107) zu einer Konstriktion von Bronchien und pulmonalen Gefäßen. Die Folgen sind akute Druckbelastung des rechten Ventrikels und Hypotonie im großen Kreislauf aufgrund des verminderten Blutdurchflusses durch die Lungen und dadurch vermindertem Herzminutenvolumen (119). Die Hypotonie wird weiter noch durch eine evtl. histaminbewirkte periphere Vasodilatation und durch eine aminbedingte verminderte Ansprechbarkeit ("Verstellung") der Barorezeptoren des Carotis sinus hervorgerufen (166), was zu einem "Blut-Pooling" in der Peripherie und damit zu einem verminderten Rückstrom zum rechten Herzen führt (73). Die Blutansammlung im Splanchnikusgebiet, die zu einer erheblichen Volumenretention infolge Kontraktion oder Verlegung von Lebergefäßen führen kann, ist beim Kaninchen (119) weniger ausgebildet als beim Hund (26). Ferner wird diesen Mediatoren eine RES-deprimierende Wirkung zugeschrieben (11). Die Zunahme der Gefäßpermeabilität durch diese Stoffe (55) bzw. die durch sie hervorgerufene Endothelkontraktion von Kapillaren und Venolen (112) addiert sich zur gefäßschädigenden Wirkung des Endotoxins (168). Zeitlich von diesen Vorgängen nicht zu trennen und teilweise eng mit ihnen verknüpft erfolgt eine Aktivierung der Gerinnung.

Der endotoxinbedingte Endothel- und Gewebsschaden (162), der zur Aktivierung des Hageman-Faktors (120) und zum Einstrom von Gewebsthrombokinasen führen kann (122), sowie die Freisetzung von prokoagulatorischen Substanzen aufgrund vermehrter Membrandurchlässigkeit oder Zerstörung von Thrombozyten, Granulozyten und Erythrozyten wurde bereits erwähnt (106).

Zunächst bilden sich aus diesen Korpuskeln durch zunehmende Oberflächenhaftung (visköse Metamorphose der Thrombozyten und Sludge der Erythrozyten) und mit Auftreten erster Fibrinfasern lockere Aggregate, es entwickelt sich eine Stase (111, 114, 167, 169). Durch Widerstandserhöhung im Lungenstrombett und Strömungsverlangsamung und Acidose im peripheren Kapillarraum wird die Thrombusbildung weiter begünstigt. Dadurch wiederum wird im Sinne eines Circulus vitiosus die Gewebsperfusion noch mehr verschlechtert, die periphere Acidose nimmt zu, schädigt weitere Blutzellen, macht die Gefäßwand katecholaminrefraktär und beeinflusst die Herzfunktion negativ. Das akute Cor pulmonale als Folge des humoral-mechanisch bedingten Lungenhochdrucks kann elektrokardiographisch nachgewiesen werden (68) und in dieser sog. Frühphase des Endotoxinschocks das Leben der Versuchstiere limitieren.

Die arterielle Hypotonie führt innerhalb kürzester Zeit über Barorezeptorenreflex (158) oder zentralnervöse Mechanismen (124, 128) zur Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark, an der auch Thrombin (113) und Kinine (107) teilhaben. Dieser stimulierende Effekt der Hypotension wird durch die allgemeine Sauerstoffuntersättigung noch potenziert (101). Die Gefäße sprechen aber erst auf Katecholamine an, wenn die Wirkung der biogenen Amine abgeklungen ist (158). Eine Erklärung für dieses Phänomen sucht man in der Hypothese von TRANK und VISSCHER (166), wonach Histamin und Serotonin die Empfindlichkeit der Barorezeptoren im Carotis sinus verändern können. Nach etwa 20-30 Minuten (70, 158) aber haben sich die Auswurfleistung des Herzens und die Druckverhältnisse im großen Kreislauf auf allerdings unternormale Werte eingespielt (158), und die Gewebsperfusion verbessert sich, so daß auch einzelne Gefäßprovinzen wieder freigespült werden, wie es mit vitalmikroskopischen Methoden gezeigt werden konnte (140, 167, 169).

Außerdem findet durch den pyrogenen Effekt des Endotoxins (22) und durch die Katecholamine schon frühzeitig eine Stoffwechselacceleration statt, wobei ein durch Aktivierung der Lipolyse im Depotfettgewebe hervorgerufener Anstieg von freien Fettsäuren im Plasma beobachtet werden kann (24) und durch gesteigerte Glykogenolyse in Muskulatur und Leber Glucose verfügbar gemacht wird (178). Ob Colitoxin auch eine direkte lipolytische Wirkung hat, wie es für Choleratoxin gezeigt werden konnte (170), wurde u.W. noch nicht untersucht.

Die Summe dieser Anpassungsreaktionen ermöglicht im allgemeinen ein Überleben der ersten Endotoxindosis. Nur ein Teil der Tiere erfährt einen erneuten Blutdruckabfall als Folge der nicht mehr reversiblen Kreislaufzentralisation. In diesem Falle ist die periphere Strombahn aufgrund hypoxischer und acidotischer Gefäßschädigung auf Katecholamine vermindert ansprechbar, die Gefäße werden atonisch, die Blutviskosität nimmt zu und Stase tritt ein (167, 169), zumal die Venen ihren Kontraktionszustand länger behalten als die Arterien (110). Wenn als Folge der intravasale hydrostatische Druck ansteigt, wird Plasma durch die ohnehin schon vermehrt permeable Gefäßwand in das Gewebe abgepreßt (27), und es resultiert letztendlich ein protrahiertes Kreislaufversagen, ähnlich den Mechanismen des hypovolämischen Schocks (sog. Spätphase des Endotoxinschocks).

Der adrenerge Dauerstimulus (75) setzt weit mehr freie Fettsäuren frei, als in der schlecht perfundierten Peripherie verbraucht werden können. Der Überschuß wird in der Leber zu Triglyceriden verestert und wieder ins Blut abgegeben. Das läßt sich aus der Latenzzeit schließen, mit der Triglyceride, aber auch andere veresterte Fettsäuren und Cholesterin nach Endotoxin im Serum ansteigen (81). An dieser Stelle muß noch einmal das RES erwähnt werden. Da das Fettgewebe neben der Leber allein befähigt ist, endogene Triglyceride zur Verstoffwechselung aufzunehmen, dort aber unter der ma-

ximalen Katecholaminwirkung eine negative Stoffwechselbilanz vorliegt und die Lipolyse überwiegt, kann man diskutieren, ob die Triglyceride im Schock auch vom RES aufgenommen werden (121). Diese Annahme stimmt mit der Beobachtung überein, daß die Phagozytosefunktion des RES durch Fettinfusionen blockiert (163b), Fettablagerungen dort nachgewiesen (45) und die RES-Zellen selbst geschädigt werden können (39, 115), wodurch die Empfindlichkeit des Organismus gegen eine zweite Endotoxindosis zunimmt (83, 155, 163b). Neben der Detoxifikation des Endotoxins und der Abräumfunktion für überschießend gebildete Lipide hat das RES aber noch weitere Funktionen. Daß im Verlaufe des SSP das Gleichgewicht zwischen Pro- und Antikoagulation, Gerinnungsauf- und -abbau gestört und weit zur Seite der Gerinnungsaktivierung verschoben ist, wurde bereits erwähnt. In einem solchen Fall kann das Auftreten intravasaler Fibrinpräzipitate nur verhindert werden, wenn die aktivierten Gerinnungsfaktoren inklusive Fibrinmonomer laufend durch das RES aus dem Kreislauf entfernt werden (12, 108, 157). Außerdem werden Enzyme und Fragmente endotoxin- und hypoxiegeschädigter Zellen frei (96), die vom RES eliminiert werden (173).

Nach der ersten sog. präparativen Endotoxingabe ist das RES offenbar in der Lage, die nötigen Abräumfunktionen zu erfüllen. Allerdings bleibt der Plasmaspiegel der freien Fettsäuren wahrscheinlich als Folge einer kontinuierlich vermehrten Sekretion von Katecholaminen hoch und die Triglyceride steigen deshalb in zunehmendem Maße weiter an (81). Das RES wird so bis zur zweiten Endotoxininjektion in einen Zustand stark verminderter Phagozytosekapazität versetzt. Zu diesem Zeitpunkt hat sich das Gerinnungssystem in den meisten Fällen wieder normalisiert oder es ist sogar reaktiv zu einer Überkompensation gekommen, das Fibrinogen liegt z.B. höher als im Ausgang, so daß es erneut optimal aktiviert werden kann. Die Thrombozyten sind meist wieder auf subnormale Werte angestiegen, und das weiße Blutbild zeigt eine Leukozytose.

Erfolgt dann die zweite sog. auslösende Endotoxininjektion, so laufen prinzipiell die gleichen Vorgänge ab wie nach der ersten Endotoxininjektion, nur daß sie sich auf bereits gestörte Mechanismen aufpfropfen, bzw. aktivierte Systeme potenzieren. So wird die Gerinnung maximal stimuliert, Thrombozyten und Leukozyten fallen erneut stark ab und Hämolyse wird makroskopisch sichtbar. Die Lipolyse wird wieder angepeitscht, und die Lipide steigen weiter an, so daß eine makroskopisch erkennbare Lipämie resultieren kann. Des weiteren ist das blockierte RES weder in der Lage, die erneut auftretenden Gerinnungsintermediär- und -endprodukte, noch die Lipide hinreichend zu eliminieren. Aus dem gleichen Grunde werden auch das Endotoxin der zweiten Injektion und die dadurch freigesetzten Mediatoren länger im Kreislauf zirkulieren, so daß eine ungleich stärkere Wirkung auf die entsprechenden Zielorte möglich ist als nach der ersten Injektion. So nimmt z.B. die Leber als zentrales Stoffwechsel- und Entgiftungsorgan ganz besonderen Schaden, wie aus der leberspezifischen Konstellation der ansteigenden Serumenzyme geschlossen werden kann (96). Mit der Unfähigkeit des RES, den Fortgang der Gerinnungsacceleration durch Klärung aktivierter Faktoren der Gerinnungskette zu unterbrechen, kombiniert sich die prokoagulatorische und fibrinolysehemmende Wirkung der Hyperlipacidämie (29, 74, 95, 121). Nach einer 30-60 Minuten dauernden Hyperkoagulabilität folgt mit dem Abfall der Thrombozyten und mit dem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, insbesondere der Faktoren II, V und VIII und des Fibrinogens, eine Phase ausgeprägter Hypokoagulabilität (104), die neben der Blutungsneigung durch direkte Endotoxinendothelschädigung eine ausgeprägte hämorrhagische Diathese zur Folge hat. Die Zentralisation des Kreislaufs durch katecholaminbedingte Gefäßengstellung mit einem Ansteigen des Blutdrucks führt, wie im Anschluß an die präparative Endotoxindosis, nach einer vorübergehenden Kompensation der Hypotonie der Frühphase zu einem protrahierten Absinken des systemischen Blutdrucks. Verantwortlich dafür

ist eine verminderte Rezirkulation zum rechten Herzen, wie sie bereits als Spätfolge der ersten Endotoxininjektion beschrieben wurde, wobei jetzt die fortschreitende Mikrothrombosierung der peripheren Strombahn eine wesentliche Rolle spielt, so daß sich zumeist mit Zusammenbruch von Stoffwechsel und Energieversorgung ein irreversibler Schockzustand einstellt, der schließlich zum Tode führen kann.

So zeigt sich das SSP als komplexes Geschehen, als Summation und Potenzierung der Störungen verschiedener von einander abhängiger bzw. einander beeinflussender Regalsysteme, die die Kompensationsmöglichkeiten des Organismus überfordern können.

In therapeutischer Hinsicht ergeben sich verschiedene Angriffspunkte bei diesem Krankheitsbild. Eine allgemeine Schockbehandlung mit Sauerstoffbeatmung, Herzglykosiden und Volumensubstitution ist bereits von positivem Effekt (102). Weiterhin wird die Überlebensrate ganz erheblich durch Beeinflussung der Wirkung von Mediatoren der Frühphase des Endotoxinschocks verbessert, so durch Histamin- und Serotonin-Antagonisten (82), durch Proteaseninhibition bzw. Verhinderung der Kininfreisetzung (61, 116) und durch Stabilisierung der Lysosomenmembran mit einer kurz vor der Endotoxininjektion verabfolgten Cortisongabe (87, 88, 176), wohingegen Cortisonverabfolgung in größerem Abstand vor dem Versuchsbeginn zum SSP präparieren kann (59). Die Beeinflussung der Katecholaminwirkung ist an verschiedenen Punkten erfolgreich, sowohl eine Entleerung der Katecholaminspeicher durch Reserpin als auch eine Gabe von Alpha- oder Beta-Rezeptorenblockern verhindern das Auftreten eines klassischen SSP (146).

Therapeutisch besonders eindrucksvoll ist ein Angriff am Gerinnungssystem, der je nach dem Stadium der Gerinnungsstörung in vorwiegender Antikoagulation, z.B. durch Heparin (30b, 59, 102, 104), oder in vorwiegender Thrombolyse bestehen kann (102, 104).

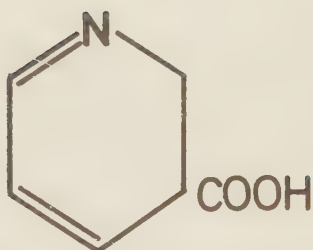
Einen positiven Effekt auf die Lipidstoffwechselstörung und Überlebensrate beim SSP hat die Anwendung von sog. "essentiellen Phospholipiden" (121). Der bereits genannte Angriff am sympathischen Nervensystem vermindert ebenfalls eindeutig den Anstieg von Plasmalipiden und verhindert weitgehend das Auftreten von Nierenrindennekrosen, doch wird dabei generell die Reaktivität des Organismus beeinträchtigt, so daß dieses Ergebnis nicht eindeutig zu interpretieren ist.

Mit den Untersuchungen dieser Arbeit soll der therapeutische Effekt einer möglichst gezielten Einflußnahme auf verschiedene Abschnitte des gestörten Lipidstoffwechsels beim SSP geprüft werden:

- I. Die Lipolyse im Fettgewebe soll durch Nikotinsäure gehemmt werden.
- II. Die Verstoffwechselung der beim SSP vermehrten freien Fettsäuren soll in der Leber durch Orotsäure gefördert und eine Ausschwemmung von Triglyceriden aus diesem Organ vermindert werden.
- III. Die Spaltung von Triglyceriden und damit die Entfernung aus dem Plasma soll durch Heparin in kleinen Dosen gefördert werden.

Zu I. Nikotinsäure:

Die Nikotinsäure (NS) ist Pyridin- β -Carboxylsäure und wird den B-Vitaminen zugerechnet (100), da eine nahe Verwandtschaft zu dem Antipellagrastoff Nikotinamid besteht, der im Intermediärstoffwechsel aus NS durch Amidierung gebildet werden kann und dessen wesentlichste Bedeutung in der Funktion als Baustein der Coenzyme Nikotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) und Nikotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (NADP) liegt. Von einigen Autoren wird angenommen, daß beim Kaninchen die NS selbst direkt in diese Coenzyme eingebaut wird (44).



Nikotinsäure

Abb. 1

Die NS besitzt aber auch pharmakodynamische Wirkungen. Sie wirkt als vorübergehendes Vasodilatans an der Haut und führt in höheren Dosen zu einer kurzzeitigen Zunahme der fibrinolytischen Aktivität des Blutes (43, 85, 143), wahrscheinlich durch Freisetzung eines entsprechenden Aktivators aus Gefäßendothelien (38). Ferner wirkt sie nach längerer Anwendung senkend auf den Cholesteringehalt im Blutserum (1). Die Eigenschaft der NS als lipolysehemmendes Agens im Fettgewebe (13, 14, 23, 25), und zwar gegenüber jeder Art von Stimulation (163a, 177), soll in ihrer Effektivität beim SSP untersucht werden.

Zu II. Orotsäure:

Orotsäure (OS) wurde 1905 von BISCARO und BELLONI in der Molke gefunden. Sie konnte später aus der Milch anderer Tierarten, ferner aus Hefe und Lebergewebe isoliert werden. Die OS ist heute als Uracil-4-Carbonsäure bzw. genauer als 2,4-Dioxo-tetrahydropyrimidin-6-carbonsäure und als isomere Verbindung charakterisiert.

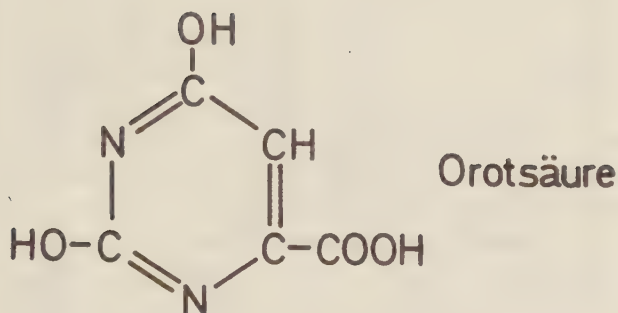


Abb. 2

Ihre Bedeutung als Intermediärprodukt der Synthese von Pyrimidinbasen und damit der Nukleinsäuren Cytosin, Thymin und Uracil ist nachgewiesen (3). Therapeutisch zugeführte OS kann direkt in diese Reaktionsabläufe aufgenommen werden und der Energiebedarf einer de novo-Synthese wird eingespart. Ferner werden alle Leberstoffwechselleistungen, die teils oder ausschließlich von Uridintriphosphat abhängig sind, durch die Zufuhr der Vorstufe OS gefördert (Abb. 3).

Das sind u.a.:

1. Synthese bestimmter Ribonukleinsäuren (RNS): Förderung der Proteinneubildung, speziell von Enzymen (164).
2. Cytidintriphosphat-Bildung: Biosynthese von Phospholipiden (32, 172) und bestimmter Desoxybonukleinsäuren (DNS), außerdem sie bei 1.
3. Bildung von aktivierter Glucose: Glycogenogenese (152).
4. Bildung von aktivierter Glucuronsäure: Unterstützung bestimmter Entgiftungsleistungen.

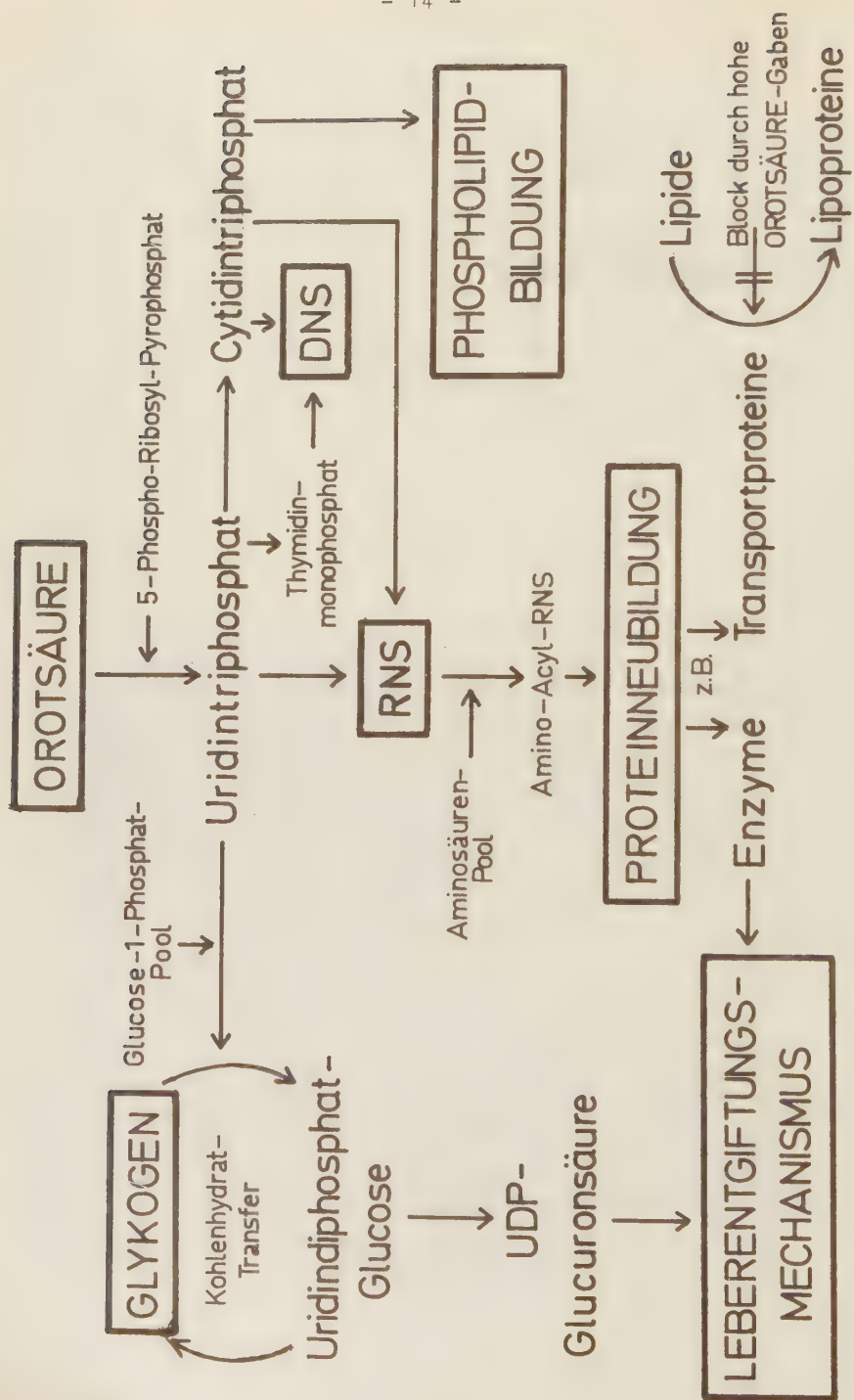


Abb. 3: Schema der Stoffwechselbeeinflussung durch Orotsäure.

Mit diesen Funktionen wird auch der positive Effekt von oralen OS-Gaben bei der experimentellen Leberschädigung durch Thioacetamid bzw. Heliotropin erklärt (149). Weiter fällt bei längerdauernder oraler Gabe von hohen OS-Dosen ein Abfall von Serumlipiden bei gleichzeitiger Fettakkumulation in der Leber auf (159, 183). Dieses Phänomen wird von ROHEIM u. Mitarb. (136) dahingehend gedeutet, daß bei OS-Überangebot die Kopplung der Lebertriglyceride mit dem Apoprotein zum Transport- β -Lipoprotein nicht stattfinden kann und die Triglyceride in der Leber retiniert werden. JATLOW (89) konnte dementsprechend elektronenmikroskopisch Fettvakuolen im endoplasmatischen Retikulum der Leber nachweisen. Außerdem wurde von mehreren Autoren (184) nach Steigerung der Pyrimidinnukleotidsynthese durch hochdosierte OS-Gaben eine Verminderung des Purinnukleotidgehaltes der Leber beobachtet und durch eine Konkurrenz um das für Purin- und Pyrimidinnukleotidsynthese gleichermaßen wichtige 5-Phospho-Ribosyl-Pyrophosphat erklärt. Ob diese Konstellation ebenfalls bei der oben beschriebenen Leberverfettung eine Rolle spielt, ist unklar, zumal neuerdings der verminderte Purinnukleotidgehalt als ein Effekt vermehrten Umsatzes und nicht verminderter Produktion angesehen wird (184).

Zu III. Heparin:

Heparin ist ein hochsulfatiertes Polysaccharid, das sich aus alternierend miteinander verknüpften Glucuronsäure- und Glucosaminmolekülen zusammensetzt. Es hat mannigfaltige Wirkungen, von denen nur die genannt werden sollen, die hier besonders interessieren: Hemmende Einflüsse auf Gerinnungsvorgänge der Vor- und Hauptphase, fibrinolyseaktivierende Wirkungen (92), Beeinflussung des RES (48), Einflüsse auf Blutlipidklärmechanismen (41). Ausgehend von der Beobachtung, daß injiziertes Heparin eine große Affinität zum Lipoproteidlipase-Komplex hat und erst im Überschuß eine An-

tithrombinaktivität entfaltet (41), soll in dieser Arbeit Heparin in kleinen Dosen zur Anwendung kommen, die hauptsächlich klärfaktoraktivierend und wenig antithromboplastisch wirksam sind, um möglichst nur den Fettstoffwechsel zu beeinflussen. Als Substrat für die Lipoproteidlipase kommen beim Kaninchen nur Triglyceride in Frage, die von α_1 - bzw. β -Lipoproteinen transportiert werden. Durch die Triglyceridspaltung entstehen Glycerin und freie Fettsäuren. Letztere werden an Albumin oder α - und β -Lipoproteine als Transportvehikel adsorbiert und stehen zur Verstoffwechslung für entsprechend eingerichtete Gewebe zur Verfügung. Die Senkung des Triglyceridspiegels kann eine geringere Belastung der RES-Phagozytosefunktion bedeuten.

B. M E T H O D I K

1. Gerinnungsanalyse

a) Thrombozytenzählung

In einer Erythrozyten-Pipette werden Citratblut bis zur Marke 0,5 und 3%ige Cocainlösung bis zur Marke 101 aufgezogen. Nach 3minütigem Schütteln sind die Erythrozyten hämolysiert, und eine NEUBAUER-Zählkammer wird gefüllt. Nach 10 Minuten Inkubation haben sich die Thrombozyten abgesetzt und können grünlich fluoreszierend im Dunkelfeldmikroskop ausgezählt werden.

b) Bestimmung der Gerinnungsfaktoren II und V nach SCHULTZE und SCHWICK (148)

Prinzip:

Einphasenverfahren: Das zu untersuchende Plasma wird mit einem Testreagenz versetzt, das alle Gerinnungsfaktoren bis auf den zu bestimmenden im Überschuß enthält. Die Zeitdauer von der Rekalzifikation dieses Gemisches bis zum Auftreten des ersten sichtbaren Fibrinfadens ist dann nur noch von der Aktivität des zu ermittelnden Faktors abhängig.

Ausführung mit Reagenzien der Behringwerke:

Das zu untersuchende Plasma wird 1:20 mit Diäthylbarbiturat-Acetatpuffer pH 7,6 verdünnt und 0,2 ml davon zusammen mit 0,2 ml Faktorenreagenz in ein in einem Wasserbad bei 37°C stehendes Fiolaxröhrchen pipettiert. Nach Durchmischung mit einem ausgeglühten Platindraht wird mit 0,1 ml m/40 CaCl₂-Lösung rekalzifiziert und eine Stoppuhr betätigt. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten sichtbaren Fibringerinnsels ist indirekt proportional der Aktivität des auszutestenden Faktors.

c) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit nach JÜRGENS (91)

Prinzip:

Thrombin wird zu der zu untersuchenden Plasmaprobe gegeben und die Zeit bis zur Gerinnung gemessen. Dieser Test erlaubt die selektive Beurteilung des 3. Teils der Gerinnungshauptphase, der Fibrinbildung, bzw. der Wirksamkeit von Thrombin in dieser Phase. Die sog. Thrombinzeit ist also abhängig vom Fibrinogenspiegel bzw. von evtl. vorliegenden Antithrombinen.

Ausführung:

In ein in einem Wasserbad bei 37°C stehendes Fiolaxröhrchen werden 0,2 ml Testthrombin (= 1,2 NIH - Behringwerke) und 0,2 ml Plasma gegeben und mit einem Platinhäkchen durchmischt. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten sichtbaren Fibrinfadens wird gemessen.

d) Fibrinogenbestimmung nach RATNOFF und MENZIE (132)

Prinzip:

Ein durch eine Thrombinüberschußdosis zur raschen Ausgerinnung gebrachtes Fibringerinnsel wird durch Waschen von Fremdeiweiß gereinigt und durch Hydrolyse mit NaOH in die einzelnen Aminosäuren zerlegt. Von diesen wird das Tyrosin mit Phenolreagenz gebunden und über den damit verbundenen Farbumschlag photometrisch quantitativ nachgewiesen. Durch Umrechnung kann von der Tyrosinmenge auf das Fibrinogenpotential zurückgeschlossen werden.

Ausführung:

0,5 ml Citratblutplasma werden mit 4,0 ml phys. NaCl verdünnt und mit 1,0 ml m/40 CaCl₂ rekalkifiziert. Durch Zugabe von 50 NIH Testthrombin (Topostasin^R der Fa. Hoffmann-La Roche) wird der Ansatz während einer 10 Minuten dauernden Inkubation im Wasserbad bei 37°C um einen zuvor eingebrachten Glasstab zur Gerinnung gebracht. Das entstandene

Gerinnsel wird auf den Stab aufgedreht, davon abgeschoben und auf Filtrierpapier getrocknet. Nach dreimaligem Waschen in aqua dest. wird das Gerinnsel mit 1 ml 10%igem NaOH 20 Minuten lang in einem siedenden Wasserbad inkubiert. Nach Abkühlung des Inkubats fügt man 7,0 ml aqua dest., 3,0 ml 20%ige NaHCO_3 -Lösung und 1,0 ml Folin-Ciocalteu-Phenolreagenz zu und läßt das Gemisch 10 Minuten lang bei Zimmertemperatur stehen. Die danach aufgetretene Blaufärbung des Reaktionsgemisches wird gegen einen Leerwert bei 540 nm im Photometer gemessen.

e) Thrombelastogramm (TEG) nach HARTERT (67)

Prinzip:

Rekalzifiziertes Citratblut wird in eine kleine Küvette gefüllt, die sich in Drehpendelbewegung um eine senkrechte Achse befindet. In das Blut taucht ein Stempel ein, der drehbar ist und mit einem Spiegel Verbindung hat, über den ein Lichtstrahl auf einen Film abgelenkt wird. Dieser wird langsam aufgerollt und zeichnet zunächst eine Linie, später zunehmende Ausschläge auf, wenn das Blut zu gerinnen beginnt.

Im einzelnen werden auf dem Film gemessen:

1. Reaktionszeit (R-Zeit), welche das Intervall zwischen Rekalzifizierung und erster Viskositätszunahme angibt, also abhängig ist vom Ablauf der Vorphase der Gerinnung und von der Dynamik der Thrombokinase- und Thrombinbildung der Hauptphase.
2. Koagulationszeit (K-Zeit), gemessen vom Ende der R-Zeit bis zum Ausschlag von 20 mm, als Ausdruck der Dynamik der Fibrinbildung und des Gerinnselaufbaus.
3. Maximale Thrombusfestigkeit (mA), direkt proportional dem breitesten Ausschlag auf dem Film, abhängig von Thrombozytenzahl und -qualität und von Fibringehalt und Vernetzung des Gerinnsels.

Ausführung:

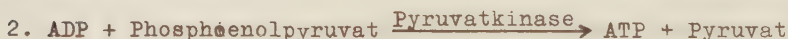
Rekalzifizierung von 0,6 ml Citratblut mit 0,4 ml isotonischer m/40 CaCl_2 -Lösung in einem silikonierten Röhrchen. 0,36 ml von diesem Ansatz werden in die auf 37°C erwärmte Küvette des TEG pipettiert, mit flüssigem Paraffin abgedeckt und der Film in Bewegung gesetzt.

2. Lipidanalyse

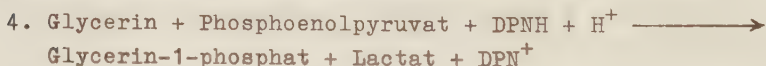
a) Bestimmung der Triglyceride und des freien Glycerins nach EGGSTEIN und KREUTZ (42)

Prinzip:

Die Plasmafette werden mit Kalilauge verseift und das dabei freiwerdende Glycerin zusammen mit dem bereits freien Plasmaglycerin enzymatisch bestimmt. Die dabei ablaufenden Reaktionen gehen aus den folgenden Gleichungen hervor:



Durch Addition dieser drei Gleichungen ergibt sich:



Da die Umwandlung von Glycerin zu Glycerophosphat mit der Oxydation äquimolarer Mengen DPNH einhergeht, kann der mit dem Verbrauch von DPNH verbundene Extinktionsabfall bei 365 nm im Photometer gemessen werden. Man erhält durch Umrechnung die Gesamtglycerinmenge. Das freie Glycerin wird auf die gleiche Weise bestimmt, nur die anfängliche Hydrolyse mit Kalilauge unterbleibt. Durch Subtraktion der beiden Werte für freies und Gesamtglycerin ergibt sich die Glycerin-

menge, die in den Neutralfetten enthalten war, so daß ein Rückschluß auf deren Plasmaspiegel möglich ist.

Reagenzien:

- I. Triäthanolamin-Puffer 0,1 m, pH 7,6 (TRA-Puffer)
- II. Magnesiumchlorid 0,5 m
- III. Phosphoenolpyruvat, 5×10^{-2} m (PEP), 23 mg in 1 ml aqua dest. lösen
- IV. DPNH + H^+ , 14 mg werden in 1 ml wässrigem 1%igem $NaHCO_3$ aufgelöst
- V. ATP, 10^{-1} m
- VI. Pyruvatkinase, 2 mg/ml
- VII. Lactatdehydrogenase, 5 mg/ml
- VIII. Glycerokinase, 1 mg/ml
- IX. 0,5 n äthanolische KOH
- X. 2,5 n Perchlorsäure

Die Reagenzien I-VIII werden von der Fa. Boehringer/Mannheim hergestellt.

Das Reaktionsgemisch, das vor Gebrauch neu angesetzt werden muß, enthält für eine Einzelbestimmung folgende Anteile: 0,481 ml TRA-Puffer (I), 0,01 ml $MgCl_2$ (II), je 0,02 ml PEP (III), DPNH (IV) und ATP (V), 0,01 ml PK (VI), 0,0002 ml LDH (VII).

Durchführung:

1. Hydrolyse: Zur Gesamtglycerinbestimmung im Serum gibt man zu 1 ml KOH im Mikrozentrifugengefaß (Eppendorf) tropfenweise 0,2 ml Serum, verschließt die Gefäße und hydrolysiert 20 Minuten lang bei $70^{\circ}C$ im Wasserbad. Nach Neutralisation mit 0,2 ml Perchlorsäure werden die Ansätze für 10 Minuten in den Kühlschrank gestellt und dann 1 Minute bei 4000 U/min scharf zentrifugiert.

2. **Optischer Test:** Den optischen Test führt man mit 0,1 ml Überstand, 0,5 ml Reaktionsgemisch und 0,4 ml TRA-Puffer durch ($\lambda = 365 \text{ nm}$, $d = 10 \text{ mm}$). Zunächst wird der spontane Extinktionsabfall registriert. Dann wird durch Untermischen von 0,005 ml Glycerokinase die Reaktion gestartet. Der Extinktionsabfall wird solange registriert, bis er wieder das Ausmaß des spontanen Abfalls erreicht hat und damit das Ende der Reaktion eingetreten ist.
3. Zur Bestimmung des freien Glycerins wird der optische Test direkt mit 0,5 ml Reaktionsgemisch, 0,3 ml Puffer und 0,2 ml Serum in gleicher Weise wie beim Gesamtglycerin ausgeführt.

Berechnung:

Der spezifische Extinktionsabfall ΔE ist die Differenz aus dem Extinktionsabfall während der Reaktionszeit und dem spontanen (unspezifischen) Abfall über den gleichen Zeitraum.

$$\begin{aligned}\text{Gesamtglycerin (mg\%)} &= \Delta E_{\text{Gesamtgly.}} \times 195,4 \\ - \text{Freies Glycerin (mg\%)} &= \Delta E_{\text{freies Gly.}} \times 13,95 \\ \hline &= \text{Triglycerid-Glycerin (mg\%)} \times 9,65 = \text{Serumneutralfett (mg\%)}\end{aligned}$$

- b). Bestimmung der freien Fettsäuren nach der Mikromethode von DOLE (40) in der Modifikation nach KEUL, LINNET und ESCHENBRUCH (93)

Prinzip:

Die freien Fettsäuren (FFS) werden mit einem Isopropanol-Heptan-Gemisch aus dem Plasma extrahiert. Nach Zugabe von Heptan und Wasser trennt sich das Extraktionsgemisch in eine untere Isopropanol-Wasser-Phase, in der fast alle Plasmakomponenten in Lösung gehen, bzw. ausgefällt werden, und in eine obere Heptanphase, in die die FFS wandern. Die Acidität dieser Phase wird in einer automatischen Titrationsvorrichtung bestimmt, nachdem durch Waschen mit H_2SO_4 letzte Isopropanol-Wasserreste entfernt wurden.

Reagenzien:

1. Extraktionslösung: 40 Teile Isopropanol p.a.,
10 Teile n Heptan, 1 Teil n H_2SO_4
2. Waschlösung: 0,01 n H_2SO_4
3. Standard: Stearinsäure Standard A 1,2 mM/ml
Stearinsäure Standard B 0,3 mM/ml
4. Titrant: 0,004 M Tetrabutylammoniumhydroxyd (TBAH) in
Isopropanol/Methanol
5. Indikator: 0,1% Phenolrot in C_2H_5OH

Ausführung:

Mit den Proben laufen 1 Leerwert (LW) und 2 Standardlösungen (StA und StB) mit. In 20 ml Schliffstopfengläser werden 5 ml Extraktionslösung einpipettiert, dazu kommt 1 ml der Plasma-
probe, bzw. statt dessen 1 ml aqua dest. als LW, bzw. 1 ml der
entsprechenden Standardlösung als StA bzw. StB.

In 15 ml Schliffstopfengläser werden einpipettiert (jeweils
in ml)

	Probe	LW	StA	StB
Extraktionslösung	5	5	5	5
Plasma	1	-	-	-
StA	-	-	1	-
StB	-	-	-	1
10 Minuten schütteln, 10 Minuten stehenlassen				
Heptan	3	3	2	2
aqua dest.	3	4	4	4
1 min schütteln, 5 min stehenlassen, in 10 ml Schliff- stopfengläser pipettieren				
0,01 n H_2SO_4	3	3	3	3
Heptanphase	3	3	3	3
1 min schütteln, 10 min stehenlassen, bei 2000 U/min für 10min zentrifugieren, dann in 25 ml Schliffstopfengläser pipet- tieren				
Heptanphase	2	2	2	2
Isopropanol	15	15	15	15
Indikator	0,1	0,1	0,1	0,1

Titration:

Die Ansätze werden 10 Minuten lang mäßig geschüttelt und die gleiche Zeit stehengelassen. Dann erfolgt die Zugabe von 3 ml Heptan zu Proben- und LW-Ansatz und 2 ml zu StA und StB, außerdem 3 ml aqua dest. zu Proben und LW, jeweils 4 ml zu StA und StB. Anschließend wird 1 Minute geschüttelt und 5 Minuten stehengelassen. Nach Absitzen der Phasen werden 3 ml der Heptan-Phase in 10 ml Schliffstopfengläser pipettiert, in denen sich 3 ml 0,01 n H_2SO_4 befinden. Durch einminütiges Schütteln wird die Heptanphase gewaschen, 10 Minuten stehengelassen und 10 Minuten bei 2000 U/min abzentrifugiert. Nun werden in 25 ml-Schliffstopfengläser 2,0 ml Heptanphase mit 15,0 ml Isopropanol und 0,1 ml Phenolrotindikator gemischt. Danach erfolgt die automatische Titration. Die Mischung wird in einem Glas in den Titrierkopf eingesetzt, in dem sich die Titriersonde und eine Photozelle befinden. Zunächst wird die Probe mit KOH gewaschen, mit Stickstoff unter ständigem Rühren durchperlt und überschichtet. Dann wird die eigentliche Titration durch Anschalten der TBAH-Zugabe vorgenommen und die Titrationskurve von einem Schreiber notiert. Aus dieser Kurve läßt sich der Titrantverbrauch ablesen und aus folgender Formel der Gehalt X der Probe an FFS berechnen:

$$X = [c (m-n) + a \cdot n - b \cdot m] \cdot 10^6 \quad (\mu\text{Val FFS/l})$$

a =	Titrantverbrauch	StA
b =	Titrantverbrauch	StB
c =	Titrantverbrauch	Probe
m =	Molarität	StA
n =	Molarität	StB

c) Bestimmung der veresterten Fettsäuren nach SCHÖN und ZELLER (147)

Die veresterten Fettsäuren (VFS) enthalten Triglyceride, verestertes Cholesterin und Phospholipide.

Prinzip:

Die Fettsäureester werden nach Extraktion durch Isopropylalkohol mit alkalischem Hydroxylamin umgesetzt. Die dabei in quantitativer Reaktion entstehenden Hydroxamsäuren ergeben mit FeCl_3 eine rotbraune Farbe, deren Intensität der Zahl der vorliegenden Esterbindungen proportional ist. Ein Triolein-Standard mit bekannter Zahl an Esterbindungen bildet die Bezugsgröße.

Reagenzien:

- I. Hydroxylaminhydrochloridlösung 50 ml
- II. Eisen (III)-chlorid-Lösung 50 ml
- III. Triolein-Standard (50 mg%) 30 ml
- IV. 10%ige Natronlauge
- V. Isopropylalkohol, wasserfrei
- VI. mindestens 3,8 n HCl
- VII. Aether

I-III enthält eine Testpackung der Fa. Dr.H. Haury, München

Ausführung:

0,1 ml Serum und 1,9 ml Isopropylalkohol werden in ein Reagenzglas pipettiert und gut durchgeschüttelt. Nach 10 Minuten wird abzentrifugiert und 1,0 ml der Extraktionslösung wird mit 0,5 ml Hydroxylaminhydrochlorid und 0,5 ml 10% NaOH versetzt, gut durchgemischt und 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen. Danach setzt man 0,5 ml 3,8 n HCl, 0,5 ml FeCl_3 -Lösung und 0,5 ml Aether zu, durchmischt gründlich und mißt nach 20 Minuten bei 540 nm die Extink-

tion der Probe gegen einen Leerwert. Dieser enthält statt 1,0 ml Extraktionslösung die gleiche Menge Isopropylalkohol, der Standard stattdessen 1,0 ml Triolein.

Berechnung:

$$\frac{\text{Extinktion-Analyse}}{\text{Extinktion-Standard}} \times 1000 = \text{mg\% VFS}$$

d) Bestimmung des Gesamtcholesterins im Serum nach WATSON
(174)

Prinzip:

Cholesterin bildet mit konzentrierter Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid blau-grün gefärbte Verbindungen, deren Farbintensität der Cholesterinkonzentration proportional ist und bei 570 nm im Photometer gemessen werden kann.

Reagenzien:

- I. Cholesterin-Standard 200 mg%
- II. Cholesterin-Reagenz: 0,05 m Dimethylbenzolsulfonsäure, 7 m Essigsäure, 66,5 m Essigsäureanhydrid
- III. konz. H_2SO_4

I-III: Biochemica Test-Combination, Boehringer, Mannheim

Durchführung:

Je 0,1 ml Serum und 2,5 ml Lösung II pipettiert man in trockene Reagenzgläser. Für den Standard wird statt Serum 0,1 ml Lösung I und für den Leerwert 0,1 ml Wasser verwendet. Nach kurzem Mischen stellt man die Gläser für 5 Minuten in kaltes Wasser und versetzt dann unter Schütteln mit 0,5 ml Lösung III. Nach 10 Minuten werden Proben und Standard gegen den Leerwert im Photometer gemessen.

Berechnung:

$$\frac{\text{Extinktion-Probe}}{\text{Extinktion-Standard}} \times 200 = \text{mg\% Chol.}$$

e) Lipidelektrophorese

Prinzip:

Die Lipoproteine werden papierelektrophoretisch getrennt (GROSS und WEICKER, 62) und mit Ölröt 0 gefärbt (DURRUM und JENCKS, 90), so daß nur die Elektrophoresebanden zur Darstellung kommen, die Fettfraktionen enthalten. Der Auftragungspunkt liegt kathodenwärts. Die anodenwärts gerichtete Wanderung dieser Banden ist ihrem Eiweißgehalt und der damit verbundenen negativen Ladung direkt proportional. So färben sich bei dieser Methode in der Reihenfolge ihres Abstandes vom Startpunkt an:

1. Chylomikronen (emulgierte Triglyceride bis zu einer Teilchengröße von ca. $1,5 \mu$ mit geringem Proteingehalt) bleiben an der Auftragsstelle liegen,
2. anodischer Teil der Neutralfettschleppe (hauptsächlich Triglyceride),
3. β -Lipoproteine (hauptsächlich Cholesterin, aber auch Phospholipide und geringe Mengen Triglyceride),
4. α -Lipoproteine (hauptsächlich Phospholipide, aber auch Cholesterin und geringe Mengen Triglyceride).

Dieses Lipidelektrophoresemuster gilt für den Menschen. Beim normal ernährten Kaninchen fehlt dagegen die Bande der Chylomikronen, da bei diesen Tieren keine enterale Neutralfettresorption stattfindet und demnach auch keine Chylomikronen vorkommen.

Da heute noch keine Gesamtlipoproteinbestimmung möglich ist, werden die aus der Extinktionskurve planimetrisch ermittelten Relativzahlen der α - und β -Lipoproteine im β/α -Quotienten in Beziehung gesetzt.

Ausführung mit dem Gerät nach BENDER und HOBEIN

Auf der Kathodenseite eines horizontal liegenden Papier-elektrophoresestreifens, dessen Enden in Veronalpuffer pH 8,7 tauchen, werden 0,04 ml Serum aufgetragen. Durch die Wanderung im elektrischen Feld von 160 Volt Gleichstrom und bei 4 Stunden Laufzeit wird das Serum ca. 8 cm auf dem Papierstreifen auseinandergezogen. Dieser wird dann luftgetrocknet, ca. 18 Stunden mit Ölrot O bei 37°C gefärbt, abgespült und wiederum luftgetrocknet. Die Auswertung erfolgt mit dem Spinco-Analytrol-Auswertegerät.

Färbebad:

0,5 g Ölrot O werden in 500 ml 95% Aethanol gelöst und mit 500 ml Wasser verdünnt. Nach vorübergehendem Aufkochen läßt man die Lösung auf 37°C abkühlen, filtriert sie und bewahrt sie bei dieser Temperatur auch auf. Die Lösung ist nach ca. 24 Stunden verwendbar.

3. Statistische Auswertung der Befunde

Zur Beurteilung, ob der Unterschied der Mittelwerte M_1 und M_2 zweier Versuchsgruppen mit n_1 und n_2 Meßwerten rein zufällig oder aber "signifikant" ist, kann der Student-Test herangezogen werden. Zunächst wird die Standardabweichung des Mittelwertes (S_M) der einzelnen Meßgruppen nach folgender Gleichung errechnet:

$$S_M = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n(n-1)}}$$

M = arithmetisches Mittel aus n Einzelmessungen einer Reihe
x = Differenz aus Einzelmeßwerten und arithmetischem Mittel M

Nach den Gesetzen der Normalverteilung besagt S_M , daß der wahre Mittelwert, den man bei unendlich vielen Messungen erhalten würde, mit einer Wahrscheinlichkeit von 68,34% innerhalb der Grenzen von $M \pm S_M$ liegt.

Nun wird die Abweichung t von $M_1 \pm S_{M1}$ gegen $M_2 \pm S_{M2}$ ermittelt:

$$t = \pm \sqrt{\frac{M_1 - M_2}{S_{M1}^2 + S_{M2}^2}}$$

Außerdem wird die Zahl der "Freiheitsgrade" m ermittelt:

$$m = n_1 + n_2 - 2$$

Nun wird zur Beurteilung der Signifikanz des Unterschiedes von M_1 und M_2 aus der t -Tabelle der zu t und m zugehörige p -Wert aufgesucht. p gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß der gefundene Unterschied der Mittelwerte auf Zufall beruht. Für biologische Messungen gilt als signifikant, wenn p kleiner als 0,05 ist.

C. VERSUCHSANORDNUNG UND ERGEBNISSE

1. Allgemeine Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2 und 3 kg durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten über einen Polyvinylkatheter, der nach der Methode von RODRIGUEZ-ERDMANN (135) am Abend vor Versuchsbeginn über die mittlere Ohrvene entweder in den rechten Vorhof, die Vena cava superior oder Vena cava inferior vorgeschoben worden war. Mit einem über eine Wasserstrahlpumpe erzeugten Unterdruck wurden bei jeder Abnahme insgesamt ca. 6 ml Blut abgenommen, und zwar 2,5 ml für Gerinnungsbestimmungen in einem silikonierten Glasröhrchen mit einer 3,8%igen Na-Citrat-Vorlage im Verhältnis 1:10 und 3,5 ml mit 0,1 ml 5%iger EDTA-Lösung zur Plasmagewinnung für die Lipidanalyse.

Bei allen Tieren wurde entweder nach dem Spontantod oder nachdem sie 48 Stunden nach Versuchsbeginn durch Evipan getötet worden waren, eine Sektion vorgenommen. Die Organe wurden in 10%igem Formalin fixiert und aufbewahrt. Die Nieren aller Tiere, die die erste Endotoxininjektion 28 Stunden überlebt hatten, wurden histologisch untersucht. Diese Zeitspanne ist wenigstens erforderlich, um mikroskopisch die Ausbildung von Gefäßthrombosierungen im Bereich der Nierenrinde feststellen zu können, die später zu den charakteristischen makroskopisch sichtbaren ischämischen Nierenrindeninfarkten führen.

Das Auftreten von histologisch nachweisbaren hyalinen Thromben in Nierenkapillaren bzw. makroskopisch sichtbaren Nierenrindennekrosen (NRN) wurde als Kriterium einer schweren nicht kompensierten Verbrauchskoagulopathie gewertet.

2. Versuchsreihe I: Behandlung des SSP mit Nikotinsäure

a) Versuchsanordnung für Gruppe I a, b, c:

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 20 Kaninchen vorgenommen. Die Tiere waren 48 Stunden ohne Unterbrechung in hockender Stellung in Einzelkästen untergebracht, wobei Kopf und Rumpf frei beweglich blieben, aber keine wesentliche Änderung der Körperhaltung möglich war.

Als Endotoxin (ET) kam das aus Escherichia coli 055 nach dem Verfahren von BOIVIN (16) gewonnene Lipopolysaccharid zur Anwendung (Charge ETU₃₉), das uns freundlicherweise von Herrn Priv.Do. URBASCHEK, Hygiene-Institut am Klinikum Mannheim, zur Verfügung gestellt wurde. Das ET wurde zweimal im Abstand von 24 Stunden in einer Dosierung von 50~~8~~/kg als präparative und von 100~~8~~/kg als auslösende Dosis in physiologischer NaCl gelöst i.v. appliziert.

Der Gruppe I a (9 Kontrolltiere) wurden kontinuierlich 3 ml physiologischer NaCl/Std. mit einer automatischen Pumpe ("Perfusor" Braun, Melsungen) infundiert, bei der Gruppe I b (9 Therapietiere) waren dieser NaCl-Menge 150 mg Nikotinsäure/kg/24 Std. in Form des Präparates Niconacid^R (NS) der Fa. Dr. A. Wander, Frankfurt/M, zugesetzt.

Die Infusionen begannen bereits eine Stunde vor der ET-Injektion. Der Versuch wurde jeweils gleichzeitig an 3 Tieren (2 Tiere mit NS und 1 Kontrolltier mit NaCl) durchgeführt, um bei beiden Gruppen unter gleichen äußeren Bedingungen zu arbeiten.

2 weiteren Tieren (Gruppe I c) wurde 24 Stunden lang NS in gleicher Dosis wie bei Gruppe I b ohne ET-Applikation infundiert. Die Abnahmen für Gerinnungs- und Lipidbestimmungen erfolgten bei Gruppe I a und b wie folgt:

00 (1 Std. vor ET), 0 (direkt vor ET), 2, 6 und 24 Std. danach und 2, 6 und 24 Std. nach der zweiten ET-Injektion.

Bei der Gruppe Ic wurden innerhalb der ersten Infusionsstunde 4 Blutentnahmen vorgenommen, um die von verschiedenen Autoren (43, 85, 143) geschilderten Gerinnungsstörungen durch NS zu objektivieren:

Bei dem 1. Tier: 0 = vor NS, 10, 20, 30, 60 Minuten sowie 3 und 24 Stunden danach, bei dem 2. Tier 0, 15, 25, 35 und 60 Minuten sowie 3 und 24 Stunden nach Beginn der Infusion.

b) Besprechung der Ergebnisse der Gruppe I a, b, c:

Bei allen Versuchstieren, die ET erhalten hatten, entwickelte sich in der ersten Stunde nach den Injektionen ein schweres Krankheitsbild, das alle Anzeichen eines Endotoxinschocks zeigte. Die Tiere waren zunächst unruhig, dann apathisch mit kalten Extremitäten und Akren und einer ausgeprägten Dyspnoe. Im weiteren Verlauf erholten sich die Tiere entweder, was nach der ersten ET-Injektion meist der Fall war, oder, wie es häufig nach der zweiten ET-Injektion geschah, es entwickelte sich ein protrahierter irreversibler Schockzustand, in dem die Tiere nach 5-10 Stunden unter den Zeichen des Lungenödems mit präfinalen Streckkrämpfen zugrunde gingen.

Gruppe Ia: Von den 9 Tieren (Kontrollen) überlebte ein Tier die 48 Stunden des Versuchs, 2 Tiere starben ca. 10 Stunden nach der zweiten ET-Injektion, also spät genug, um an den Nieren bereits ischämische Rindenbezirke abgrenzen zu können. Beide Tiere zeigten bei der histologischen Untersuchung hyaline Thromben in den Nierenkapillaren. Ein Tier starb 3 Stunden nach der ersten ET-Injektion, 5 Tiere innerhalb von 5 Stunden nach der zweiten.

Gruppe Ib: Von den 9 Tieren (Nikotinsäure-Behandlung) überlebten 4 die 48-Std.-Grenze, davon waren die Nieren bei 3 Tieren makroskopisch und histologisch völlig unauffällig, bei dem 4. Tier waren kleinste disseminierte Rindenblutungen sichtbar. Histologisch zeigten sich in diesem Fall ganz

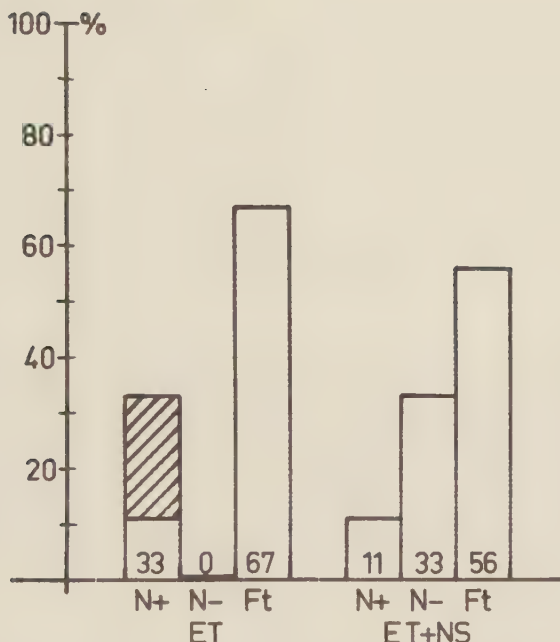


Abb. 4: Vergleich der prozentualen Verteilung der Tiere mit (N+) und ohne doppelseitigen NRN (N-) sowie der Fröhrtoten (Ft, Tod vor Ablauf der zur Ausbildung von NRN nötigen Zeitspanne) nach 50 bzw. 100 γ /kg ET im Abstand von 24 Stunden innerhalb der Gruppen Ia (nur ET = ET) und Ib (ET und Nikotinsäureinfusion von 150 mg/kg in 24 Stunden = ET+NS)

vereinzelt hyaline Thromben in den Kapillaren der Glomerulumschlingen. 4 Tiere verstarben innerhalb von 5 Stunden nach der zweiten ET-Injektion, ein Tier verstarb vor der zweiten ET-Injektion (Abb. 4). Bei allen Tieren beider Gruppen waren ausnahmslos an mehreren Organen, meist an Lungen und Thymus, aber auch an Darm, Nebennieren, subepi- und subendocardial und in der Bauchhaut petechiale Blutungen nachzuweisen.

Gerinnungsanalytisch zeichnete sich in beiden Gruppen eine eindeutige Verbrauchskoagulopathie ab (Tab. 1a-6a und 1b-6b). Als empfindlicher Parameter für ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Verbrauch von Gerinnungspotential und dessen Nachlieferung fiel die Aktivität des Faktors V progredient ab, insbesondere nach der zweiten ET-Injektion. Vor dieser war keine Tendenz zur Wiederherstellung normaler Gerinnungsverhältnisse feststellbar, wie das in den Versuchsgruppen II und III mit Wiederanstieg der Faktorenaktivität der Fall war.

Mit dem Faktor V-Abfall ging eine Thrombinzeitverkürzung und ein Konzentrationsabfall des Fibrinogens parallel. Die R- und K-Zeiten des TEG als Maßstab für die Globalgerinnung zeigten eine zunehmende Verlängerung, was in dieser Versuchsanordnung einem Abfall des Gerinnungspotentials bzw. einer zunehmenden Hypokoagulabilität entspricht und durch die Abnahme der maximalen Amplitude des TEG und der Thrombozytenzahl noch unterstrichen wird.

Unterschiede zwischen den beiden Versuchsreihen ergaben sich bei den Lipidanalysen (Tab. 7a-9a und 7b-9b). Da bei den freien Fettsäuren (FFS) die Ausgangsmittelwerte beider Gruppen sehr unterschiedlich waren, wurden hier die Signifikanzberechnungen gegen den jeweiligen Ausgangswert vorgenommen. Auffällig ist, daß die FFS während der einstündigen NaCl-Infusion (Gruppe Ia) anstiegen, wohingegen bei der Nikotinsäureinfusion (Gruppe Ib) eine Erniedrigung eintrat. Weiterhin fielen die FFS bei beiden Gruppen nach der ersten und zweiten ET-Injektion leicht ab, um später wieder anzusteigen. Dieser Anstieg ist nach 24 und 26 Stunden bei Gruppe Ia im Gegensatz zu Gruppe Ib signifikant gegenüber den Ausgangswerten.

Freies Glycerin und Triglyceride erfuhren bei Gruppe Ia einen signifikanten, bei Gruppe Ib einen geringen Anstieg. Das freie Glycerin der Gruppe Ib war bei der 24- und 48-Std.-Bestimmung zum Ausgangswert zurückgegangen (Abb. 5 und 6).

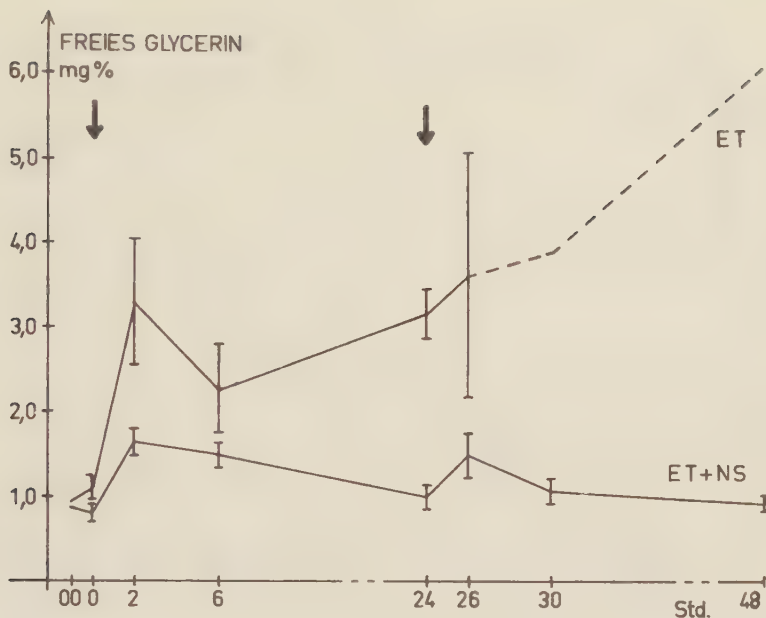


Abb. 5: Veränderungen des FG bei Gruppe Ia (50 bzw. 100 γ /kg ET im Abstand von 24 Stunden) und Gruppe Ib mit zusätzlicher Nikotinsäureinfusion (150 mg/kg in 24 Stunden). Mittelwerte und Abweichungen der Mittelwerte S_M . Die unterbrochene Linie gibt die Werte des einzigen überlebenden Tieres der Gruppe Ia wieder

Die an 2 Tieren durchgeführte NS-Infusion ohne ET erbrachte den Nachweis einer geringgradigen Gerinnungsstörung durch diese Behandlung (Tab. 10). Einer anfänglichen leichten Hypokoagulabilität mit Verlängerung von R-, K- und Thrombinzeit und verminderter Faktor V-Aktivität folgte nach 20-30 Minuten eine mäßige Acceleration der Gerinnung mit Umkehr der eben genannten Kriterien. Diese Aktivierung war nach 3 Stunden weitgehend zurückgegangen. Nach 24 Stunden

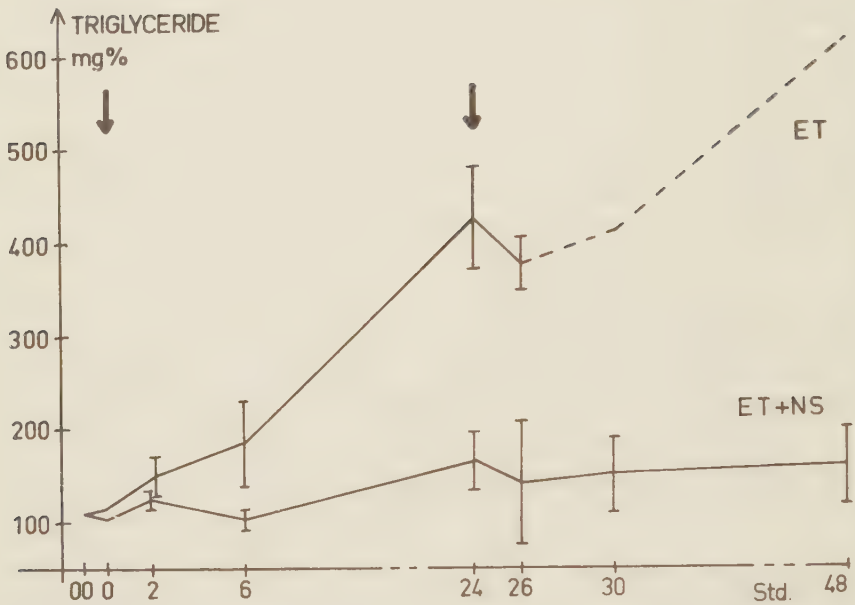


Abb. 6: Veränderungen der TG bei Gruppe Ia (50 bzw. 100 γ /kg ET im Abstand von 24 Stunden) und Gruppe Ib mit zusätzlicher Nikotinsäureinfusion (150 mg/kg in 24 Stunden). Mittelwerte und Abweichungen der Mittelwerte S_M . Die unterbrochene Linie gibt die Werte des einzigen überlebenden Tieres der Gruppe Ia wieder

resultierte erneut eine Hypokoagulabilität mit deutlicher Verminderung der Faktor V-Aktivität. Diese Befunde sprechen für eine mäßige Verbrauchsreaktion. Die Fibrinogen- und Thrombozytenwerte sind dagegen nur bei einem Tier in dieser Hinsicht zu interpretieren.

In der Lipidanalyse ergeben sich bis auf einen progredienten Anstieg der FFS bei einem Tier keine charakteristischen Veränderungen.

c) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe I a, b, c:

Gruppe Ia und Ib: Nikotinsäurebehandlung des SSP und Kontrollgruppe.

Gruppe Ia erhielt 50 bzw. 100 μ /kg Endotoxin (ET) im Abstand von 24 Stunden (Tab. 1a-9a). Gruppe Ib erhielt eine zusätzliche Nikotinsäureinfusion (NS) mit 150 mg NS/kg und 24 Stunden (Tab. 1b-9b).

S_M gibt die mittlere Abweichung der Mittelwerte an, p-SSP ergibt sich aus dem Vergleich zeitlich entsprechender Mittelwerte aus beiden Untergruppen Ia und Ib. Sind die Ausgangswerte stark unterschiedlich, werden die Mittelwerte zusätzlich mit dem jeweiligen Ausgangswert verglichen (p=0). Das Zeichen (+) bedeutet Tod des Versuchstieres.

Tabelle 1a: Gruppe Ia (ET)-Thrombozytenzahl/ $\text{mm}^3 \times 10^3$

Tier Nr.	0	2	6	24	26	30	48
9	152	82	64	64	32	+	
12	194	126	52	88	72	+	
Mittel	173	104	58	76	52		

Tabelle 1b: Gruppe Ib (ET+NS)-Thrombozytenzahl/ $\text{mm}^3 \times 10^3$

Tier Nr.	0	2	6	24	26	30	48
7	94	58	42	+			
8	120	48	36	54	34	+	
10	120	88	64	90	42	+	
11	126	98	72	110	68	53	103
13	134	98	68	72	31	+	
Mittel	119	78	56	81	44		

Tabelle 2a: Gruppe Ia (ET) Acceleratorglobulin-Aktivität
in sec

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	-	26,2	27,9	-	28,7	+		
6	-	23,0	23,7	24,8	28,1	26,6	26,7	+
9	-	23,8	27,9	30,2	23,2	24,7	+	
12	22,4	22,6	23,8	28,5	23,5	21,1	+	
14	21,4	-	-	+				
Mittel	21,9	24,9	25,8	27,8	27,8	24,1	(26,7)	
S _M	-	0,98	1,2	1,11	1,84	1,88	-	

Tabelle 2b: Gruppe Ib (ET+NS) Acceleratorglobulin-Aktivität
in sec

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	-	24,7	23,9	-	21,6	45,8	21,4	26,2
2	-	25,0	25,8	-	25,0	27,2	36,7	51,6
4	-	22,7	22,2	25,9	33,2	36,7	58,7	72,2
5	-	22,0	23,7	31,6	39,8	47,3	+	
7	-	25,0	28,0	42,3	+			
8	-	22,2	24,3	32,8	34,0	31,8	+	
10	22,7	22,2	20,9	24,7	33,7	33,0	+	
11	21,0	22,4	23,2	33,2	27,8	29,0	31,7	29,7
13	22,3	22,7	20,7	40,6	29,6	32,1	+	
Mittel	22,0	23,2	23,6	33,0	30,5	35,3	37,1	44,9
S _M	-	0,42	0,77	6,3	2,0	7,21	-	-
p-SSP	ns	ns	ns	ns	ns	ns		

Tabelle 3a: Gruppe Ia (ET) Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit
in sec

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	-	13,3	15,0	-	12,9	+		
6	-	12,3	14,5	10,0	12,9	11,4	12,1	
9	-	17,2	12,2	16,2	14,8	11,9	+	
12	13,0	12,2	11,1	11,8	12,0	12,6	+	
14	14,6	-	-	+				
Mittel	13,8	13,7	13,2	12,6	13,1	11,9	(12,1)	-

Tabelle 3b: Gruppe Ib (ET+NS) Plasma-Thrombin-Gerinnungs-
zeit in sec

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	-	17,0	15,0	-	10,5	12,0	12,4	12,0
2	-	15,5	14,9	-	13,4	12,2	14,6	33,5
4	-	12,6	11,5	11,4	10,2	11,6		
5	-	18,0	13,0	15,0	13,4	13,0	+	
7	-	13,4	14,0	17,8	+			
8	-	13,8	13,9	21,0	21,4	14,2	+	
10	12,2	11,6	13,0	10,3	12,1	11,0	+	
11	15,3	14,9	13,6	12,8	10,0	11,5	11,3	12,0
13	12,8	12,0	12,8	12,0	11,9	11,1	+	
Mittel	13,4	14,3	13,5	14,3	12,8	12,0	(12,7)	(19,1)

Tabelle 4a: Gruppe Ia (ET) Fibrinogenkonzentration des Plasmas in mg%

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	-	349	330	240	-	+		
6	-	342	328	250	210	147	123	+
9	-	325	300	254	300	236	+	
12	320	310	270	210	290	225	+	
14	360	-	-	+				
Mittel	340	330	300	238	233	200		

Tabelle 4b: Gruppe Ib (ET+NS) Fibrinogenkonzentration des Plasmas in mg%

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	-	228	-	327	381	306	-	-
2	-	360	279	120	366	60	180	-
4	-	-	120	130	228	-	-	-
5	-	366	-	381	231	25	+	
7	-	333	264	99	+			
8	-	375	-	129	147	-	+	
10	390	381	399	381	249	133	+	
11	570	540	520	435	420	435	530	361
13	372	366	462	399	255	174	+	
Mittel	443	368	374	255	284	187	365	

Tabelle 5a: Gruppe Ia (ET) Gerinnungszeit des TEGs (R-Zeit)
in min

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	-	2,25	7,5	-	4,25	+		
6	-	5,0	5,0	4,5	27,0	4,75	5,5	+
9	-	4,25	4,25	6,5	7,0	5,5	+	
12	5,25	2,0	3,75	5,0	5,0	5,5	+	
14	4,5	-	-	+				
Mittel	4,85	3,4	5,1	5,3	10,8	5,25		

Tabelle 5b: Gruppe Ib (ET+NS) Gerinnungszeit des TEGs
(R-Zeit) in min

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	-	2,25	3,75	-	6,75	3,25	1,75	-
2	-	2,25	3,25	-	2,5	5,5	8,25	-
4	-	2,75	3,5	4,0	16,5	5,5	30,0	70,0
5	-	4,25	4,25	4,5	5,25	5,25	+	
7	-	4,5	6,0	7,0	+			
8	-	4,0	5,5	5,0	11,0	6,5	+	
10	-	3,5	4,0	5,0	7,5	5,0	+	
11	-	2,75	5,25	6,0	6,25	5,0	3,25	4,25
13	3,5	2,0	4,0	5,75	5,25	7,0	+	
Mittel		3,15	4,4	5,3	7,6	5,35	18,1	

Tabelle 6a: Gruppe Ia (ET) Maximale TEG-Amplitude m_A in mm

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	-	54,0	36,0	-	36,0	+		
6	-	48,5	45,5	35,5	32,0	28,0	15,0	+
9	-	-	50,0	52,0	62,5	53,5	+	
12	60,5	56,0	54,5	54,0	55,5	45,5	+	
14	57,0	-	-	+				
Mittel	58,5	52,8	49,0	47,1	46,5	42,2		
S_M	-	2,24	4,2	6,6	7,35	7,56		

Tabelle 6b: Gruppe Ib (ET+NS) Maximale TEG-Amplitude m_A
in mm

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	-	45,5	62,0	-	49,0	57,0	42,5	21,0
2	-	43,5	44,5	-	45,0	41,0	16,5	45,0
4	-	58,0	53,0	53,0	24,5	12,5	2,0	3,0
5	-	65,0	60,0	61,5	51,5	25,5	+	
7	-	51,0	41,5	34,0	+			
8	-	44,5	35,0	23,0	28,5	15,5	+	
10	53,0	54,0	47,0	31,5	32,5	10,0	+	
11	61,0	63,0	58,0	54,0	55,5	43,5	46,0	56,0
13	61,0	56,5	52,0	46,0	40,0	22,5	+	
Mittel	58,0	53,5	50,0	43,0	40,8	28,5	27,0	30,0
S_M	1,35	2,64	3,0	4,66	4,05	5,97	-	-
p-SSP	ns	ns	ns	ns	ns	ns		

Tabelle 7a: Gruppe Ia (ET) Freie Fettsäuren in $\mu\text{Val/l}$

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	467	719	588	-	919	+		
6	443	784	473	653	1326	1240	987	+
9	415	810	531	790	1113	1518	+	
12	716	1063	1113	1037	835	792	+	
14	367	481	746	+				
35	-	587	-	800	955	-	+	
39	-	862	1501	649	-	+		
40	-	484	587	849	-	-	-	909
56	-	526	-	-	620	+		
Mittel	481	701	790	797	962	1183		
S _m	61	66	143	58	98	220		
p=0	-	<0,05	ns	<0,01	<0,01	<0,05		

Tabelle 7b: Gruppe Ib (ET+NS) Freie Fettsäuren in $\mu\text{Val/l}$

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	546	341	758	-	661	664	504	485
2	590	401	351	-	953	892	1010	1272
4	564	498	538	517	682	522	-	839
5	493	493	572	532	808	1076	+	
7	886	835	1045	+				
8	663	648	544	999	987	969	+	
10	792	752	723	805	1113	1084	+	
11	734	987	703	820	627	303	392	982
13	506	491	719	810	526	602	+	
Mittel	641	605	563	789	794	759	517	929
S _m	46	50	73	79	72,5	101	-	166
p=0	-	ns	ns	ns	ns	ns	-	ns

Tabelle 8a: Gruppe Ia (ET) Freies Glycerin in mg%

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	0,51	0,69	1,13	-	2,44	+		
6	1,18	0,81	3,51	0,84	2,65	-	3,95	+
9	0,95	1,18	1,08	2,07	3,53	6,11	+	
12	0,96	1,92	6,67	3,50	3,58	3,19	+	
14	1,18	1,24	4,61	+				
35	-	0,92	1,28	2,95	3,85	-	+	
39	-	1,33	5,40	4,0	-	-		
40	-	0,77	2,95	1,54	-	-	-	6,15
Mittel	0,95	1,10	3,32	2,48	3,21	3,66	(3,95)	(6,15)
S _M	0,12	0,14	0,75	0,50	0,29	1,45	-	-

Tabelle 8b: Gruppe Ib (ET+NS) Freies Glycerin in mg%

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	0,63	0,57	-	-	1,60	1,13	1,18	0,91
2	0,97	0,95	2,19	-	0,97	1,85	1,50	1,12
4	0,95	0,70	1,47	1,35	1,06	1,15	1,08	-
5	-	0,46	-	1,57	2,62	+		
7	1,01	1,14	-	-	+			
8	0,81	0,63	1,18	1,67	1,01	1,60	+	
10	-	0,76	0,85	1,27	0,54	1,96	+	
11	0,78	0,95	1,80	1,25	0,64	0,86	0,67	0,79
13	0,99	0,78	2,34	2,09	0,60	0,64	+	
Mittel	0,87	0,77	1,64	1,50	0,99	1,47	1,10	0,94
S _M	0,054	0,07	0,27	0,13	0,146	0,23	0,14	0,09
p-SSP	ns	ns	<0,05	ns	<0,001	<0,05	-	-

Tabelle 9a: Gruppe Ia (ET) Triglyceride in mg%

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
3	101	114	200	-	600	-	-	-
6	83	77	126	124	360	361	410	-
9	92	96	119	91	516	508	-	-
12	141	153	218	247	248	261	-	-
14	141	146	114	-	-	-	-	-
35	-	70	92	108	465	-	+	-
39	-	123	133	380	-	-	-	-
40	-	71	180	-	-	-	-	616
56	-	194	158	145	336	-	-	-
Mittel	111	116	149	183	423	376	(410)	(616)
S _M	12,3	14,2	19,3	45,6	53,4	70,4	0	0

Tabelle 9b: Gruppe Ib (ET+NS) Triglyceride in mg%

Tier Nr.	00	0	2	6	24	26	30	48
1	107	96	128	-	278	215	211	229
2	117	104	111	-	296	270	230	221
4	107	106	121	95	60	51	59	53
5	133	131	188	79	184	195	-	-
7	92	102	98	140	+	-	-	-
8	86	90	121	91	160	171	-	-
10	89	104	148	91	79	81	-	-
11	102	96	110	138	176	89	97	143
13	135	105	109	121	86	73	-	-
Mittel	107	103	126	107	164	142	149	161
S _M	6,3	3,8	9,1	9,4	32	28,3	42	41
p-SSP	ns	ns	ns	ns	<0,001	<0,05	<0,01	<0,01

Gruppe Ic: Nikotinsäureinfusion ohne Endotoxin.

Die beiden Tiere der Gruppe Ic erhielten eine NS-Dauerinfusion von 150 mg/kg in 24 Stunden.

Die Blutentnahmezeiten innerhalb der ersten Stunde differieren bei beiden Tieren um jeweils 5 Minuten.

Tabelle 10: Angegeben werden R-Zeit (R) in min und Maximalamplitude (m_A) in mm des TEG, Acceleratorglobulin (F V) und Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (T) in sec, Thrombozyten (Thr $\times 10^3$) sowie Fibrinogen (Fbg), freie Fettsäuren (FFS), freies Glycerin (FG) und Triglyceride (TG) in mg%

	Tier Nr.	0	10 15	20 25	30 35	60 65	3 Std.	24 Std.
R	1	7,25	11,25	14	6,75	6,5	-	10,5
	2	9,5	11,0	11,5	7,0	6,75	6,5	6,5
m_A	1	61,0	60,0	59,0	59,0	55,5	-	56,5
	2	55,0	56,0	52,0	53,5	59,0	56,0	51,5
F V	1	21,55	22,2	20,85	21,45	22,25	23,6	33,2
	2	25,9	30,85	25,3	24,55	24,4	25,25	31,7
Fbg	1	486	494	396	354	441	420	420
	2	372	327	309	-	234	120	126
Tz	1	15,2	17,45	14,5	14,9	16,8	16,8	14,3
	2	16,6	14,5	14,1	14,9	17,4	17,5	12,8
Thr	1	-	80	-	-	-	62	98
	2	126	-	-	-	-	64	92
FFS	1	176	-	-	-	162	116	146
	2	232	-	-	-	226	386	656
FG	1	0,077	-	-	-	0,205	0,205	0,18
	2	0,513	-	-	-	0,793	0,718	1,0
TG	1	39	-	-	-	34	31	24
	2	52	-	-	-	57	70	31

3. Versuchsreihe II: Behandlung des SSP mit Orotsäure

a) Versuchsanordnung für Gruppe II a, b, c, d:

Die Behandlungsversuche wurden an insgesamt 33 Kaninchen vorgenommen. Die Tiere wurden während des Versuchs in einem geräumigen Stall untergebracht und nur für die Blutentnahmen in einen engen Holzkasten mit Halskrause gesetzt.

Das Endotoxin (ET) für die Versuchsgruppe II verdanken wir Herrn Prof. FISCHER vom Institut für Immunchemie der Universität Freiburg/Brsgr.. Es handelt sich dabei um ein Lipopolysaccharid, das aus Coli-Bakterien des serologischen Typs 005 mit Hilfe der Phenol-Wasser-Extraktion nach WESTPHAL hergestellt wurde (179). Das ET wurde zweimal im Abstand von 24 Stunden in physiologischer NaCl gelöst i.v. injiziert, und zwar als erste Dosis 50 γ /kg und als zweite Dosis 400 γ /kg.

Den 11 Tieren der Gruppe IIa wurde täglich 1 g reine pulverförmige Orotsäure (OS) unter ein standardisiertes Futter gemischt. Dieses Trockenfutter ("Altromin-K": Fa. Altrogge in Lage/Lippe) enthält 10% H₂O, 18,2% Rohprotein, 4,9% Fett, 13,9% Rohfaser, 7,5% Asche und 45,5% stickstofffreie Substanzen.

Die Tiere wurden durchschnittlich 6 Tage lang vor Versuchsbeginn und während der 48 Stunden der Versuchsdauer mit dieser Mischung gefüttert. Um die Aufnahme der gesamten angebotenen OS-Menge sicherzustellen, wurde den 16 Tieren einer zweiten Gruppe (IIb), 3 Tage vor dem Versuch beginnend und während der 48stündigen Versuchsdauer, täglich einmal mit einer Sonde 1 g OS in 15 cm³ Trinkwasser suspendiert in den Magen eingebracht. Als Sonde diente ein Blasenkatheter mit einem äußeren Durchmesser von 5 mm.

Einer Gruppe von 6 Tieren (Gruppe IIc) wurde jeweils 500 mg Cholinorotat (entsprechend 300 mg OS) mit 10 ml 5%iger Laevulose verdünnt innerhalb von 40 Minuten zu folgenden Zeitpunkten infundiert:

24 Stunden vor Versuchsbeginn, 2 Stunden vor der ersten ET-Injektion, 14 und 2 Stunden vor der zweiten ET-Injektion.

Das Cholinorotat wurde freundlicherweise von der Fa. Dr. Falk-Remefa Freiburg/Brsg. zur Verfügung gestellt.

Als Vergleichsgruppe dienten die 51 Tiere (Gruppe IIId) die doppelseitige Nierenrindennekrosen entwickelt hatten und einem Gesamtkollektiv von 104 Tieren entstammen, das zusammen mit Herrn Priv.Do. HUTH an der Medizinischen Universitätsklinik Gießen der Versuchsanordnung zur Auslösung eines klassischen SSP ohne zusätzliche Behandlung unterworfen worden war. Wie bei Gruppe IIa-c wurde diesen Tieren zweimal ET i.v. injiziert. Ausführliche Beschreibung und Diskussion der Einzelergebnisse in der Habilitationsschrift von Herrn Priv.Do. HUTH (81).

Die Abnahmen für Gerinnungs- und Lipidbestimmungen erfolgten bei Gruppe IIa:

00 (vor der OS-Fütterung, d.h. 6 Tage vor Versuchsbeginn), 0 (direkt vor der ersten ET-Injektion),
4 1/2 und 24 Stunden danach sowie 3 1/2, 6 1/2 und
24 Stunden nach der zweiten ET-Injektion.

Gruppe IIb, c und d:

0 (vor der ersten ET-Injektion) sowie 2 und 24 Stunden danach und 2, 6 und 24 Stunden nach der zweiten ET-Injektion.

b) Besprechung der Ergebnisse der Gruppe II a, b, c, d:

Bei allen Versuchstieren entwickelte sich im Anschluß an die ET-Gabe das bereits bei Gruppe I beschriebene schwere Krankheitsbild wie bei einem Endotoxinschock.

Gruppe IIa: Von den 11 Tieren starben 3 (4 1/2, 6 1/2 und 7 1/2 Stunden) nach der zweiten ET-Injektion spontan, ein Tier also zu früh, um schon makroskopisch mit Sicherheit

eventuell beginnende NRN feststellen zu können, bei den beiden anderen Tieren mußte dieser Verdacht geäußert werden. 5 Tiere entwickelten makroskopisch sichtbare, für das SSP typische NRN, bei den restlichen 3 Tieren waren die Nieren völlig unauffällig.

Gruppe IIb: Von den 16 Tieren starb ein Tier eine Stunde nach der zweiten ET-Injektion, 3 weitere Tiere starben ebenfalls spontan, aber erst nach der für die Ausbildung makroskopisch sichtbarer NRN nötigen Zeitspanne (10, 11, 23 Stunden nach der zweiten ET-Injektion).

Insgesamt hatten 7 Tiere doppelseitige NRN entwickelt, 8 waren unauffällig.

Gruppe IIc: Bei den Tieren konnte unter der Infusion von Cholinorotat (COS) folgende Symptomatik beobachtet werden, die schon bei Austestung der verträglichen Dosis COS an anderen Tieren aufgefallen war: Erhebliche Unruhe, stark vermehrte Speichelabsonderung und wahrscheinlich auch vermehrte Produktion von Bronchialschleim, da laut hörbare, grobblasige Rasselgeräusche bei den Atemaktionen auftraten, spontaner Abgang von Harn und Stuhl, Bradycardie und Vasodilatation an den Akren.

Bei versuchsweiser Verkürzung der Infusionszeit von 45 auf 30 Minuten bei gleicher COS-Menge oder bei Erhöhung der Dosis auf das Doppelte erfolgte spontaner Herzstillstand in Diastole.

4 mit COS behandelte Tiere verstarben im ET-Schock, 2 konnten überleben und hatten nach 48 Stunden Versuchsdauer unauffällige Nieren. Diese Versuchsreihe, die den Unsicherheitsfaktor der enteralen OS-Resorption umgehen sollte, wurde wegen der schlechten Verträglichkeit der nötigen hohen Dosen COS bzw. seiner ungünstigen Wirkung in der Frühphase des ET-Schocks nicht weitergeführt.

Das vorstehend beschriebene Krankheitsbild läßt sich mit einer exzessiven Vagusaktivierung vergleichen. Hinsichtlich der aktiven Zentren besteht eine Ähnlichkeit der sterischen Konfiguration des Acetylcholins mit der des COS-Gesamtmoleküls (Abb. 7).

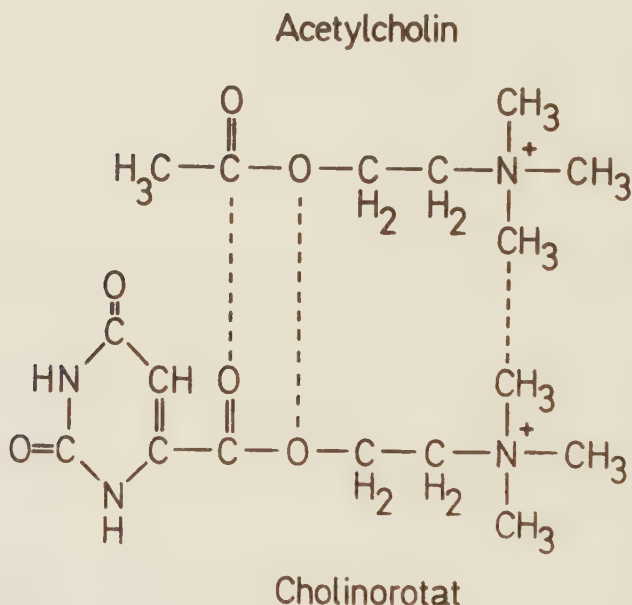


Abb. 7

Wahrscheinlich kann dieses Gesamt-molekül jedoch nicht als Parasympathikomimetikum wirken, da es ein Salz darstellt und demzufolge in der Injektionslösung weitgehend dissoziieren wird. Doch auch das dabei auftretende Cholin kann nach SCHELER u.a. parasympathikomimetische Wirkungen an den Organsystemen und in dem Sinne haben, wie oben beschrieben (145).

Gruppe IIId: Die 51 Tiere mit doppelseitigen NRN entstammen einem Kollektiv von 104 Tieren, das der Versuchsanordnung zur Auslösung eines klassischen SSP unterzogen worden war. Von den restlichen 53 Kaninchen hatten 20 (19%) keine NRN, 33 (32%) waren im Endotoxinschock gestorben.

Bei den Tieren aller Gruppen waren, wie bereits beschrieben, punkt- und fleckförmige Blutungen an verschiedenen Organen, meist an den Lungen, zu beobachten.

Gerinnungsanalysen:

Gruppe IIa: Gerinnungsanalytisch zeigte sich bei den Tieren ohne NRN (Tab. 11b) nach den ET-Gaben eine geringgradige Verbrauchskoagulopathie mit Aktivitätsverlust der Faktoren II und V. Diesem folgte gegen Ende des Versuchs eine reaktive Überkompensation mit Verkürzung der Faktorenzeit unter den Ausgangswert. R- und K-Zeit des TEG waren dagegen noch verlängert. Ausgeprägter war die Verbrauchsreaktion bei den Tieren mit NRN (Tab. 11a), bei denen sich besonders nach der zweiten ET-Injektion ein erheblicher Aktivitätsverlust der Faktoren, eine Verlängerung von R- und K-Zeit des TEG und eine Abnahme der Gerinnselfestigkeit m_A einstellte. Alle Parameter waren am Ende des Versuchs noch deutlich pathologisch, unterschieden sich aber von denen unbehandelter Tiere (Gruppe IIId).

Gruppe IIb: Die Tiere ohne NRN (Tab. 12b-17b) zeigten eine Gerinnungsaktivierung durch die erste ET-Gabe, ablesbar an der Verkürzung von R- und K-Zeit und dem Abfall der Thrombozyten. Ein leichter Aktivitätsverlust der Faktoren II und V deutete auf einen Verbrauch dieser Faktoren durch Gerinnung hin. Vor der zweiten ET-Gabe hatten sich alle Parameter wieder normalisiert, um danach die gleichen Veränderungen in stärkerem Maße zu erfahren. Dadurch resultierte bei Versuchsende ein Mangel an Gerinnungspotential, der sich in Verlängerung von R-, K- und Faktor II-Zeit und in einer Verminderung der Thrombusfestigkeit m_A und der

Thrombozytenzahl äußerte. Allerdings waren R-Zeit-Verlängerung und Abnahme des m_A -Wertes signifikant geringer als bei den unbehandelten Tieren.

Nur wenig ausgeprägter waren diese Phänomene bei den Tieren mit NRN (Tab. 12a-17a). Deutlich war am Ende des Versuchs eine Überkompensation der Aktivitäten von Faktor II und V und des Fibrinogenspiegels, der auf fast das Doppelte des Ausgangswertes angestiegen war. Die R-Zeit-Verlängerung war auch hier signifikant geringer als bei den unbehandelten Tieren.

Gruppe IID: Die unbehandelten Tiere zeigten prinzipiell die gleichen charakteristischen Gerinnungsveränderungen, teilweise in wesentlich ausgeprägterem Maße (Tab. 21). So waren der Aktivierungsvorgang der Gerinnungskette nach 48 Stunden stark verzögert (R-Zeit auf das 9fache des Ausgangswertes angestiegen) und die Thrombusfestigkeit wesentlich eingeschränkt, wahrscheinlich aufgrund der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Thrombozytopenie bei allerdings reaktiv übernormalem Fibrinogenspiegel.

Lipidanalysen:

Da als Folge der Fettstoffwechselstimulierung durch ET-Gaben beim Kaninchen nur die β -Lipoproteine ansteigen, die α -Lipoproteine aber eher abfallen, ist eine Hyperlipoproteinämie immer von einem Anstieg des β/α -Quotienten begleitet und dadurch nachzuweisen.

Gruppe IIA: Innerhalb der 48stündigen Versuchsdauer waren der β/α -Quotient und die VFS bei den Tieren ohne NRN gegenüber den unbehandelten Tieren signifikant weniger angestiegen, bei den Tieren mit NRN bestand kein Unterschied zur Kontrollgruppe. Die entsprechenden Cholesterinwerte waren nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 11a und b).

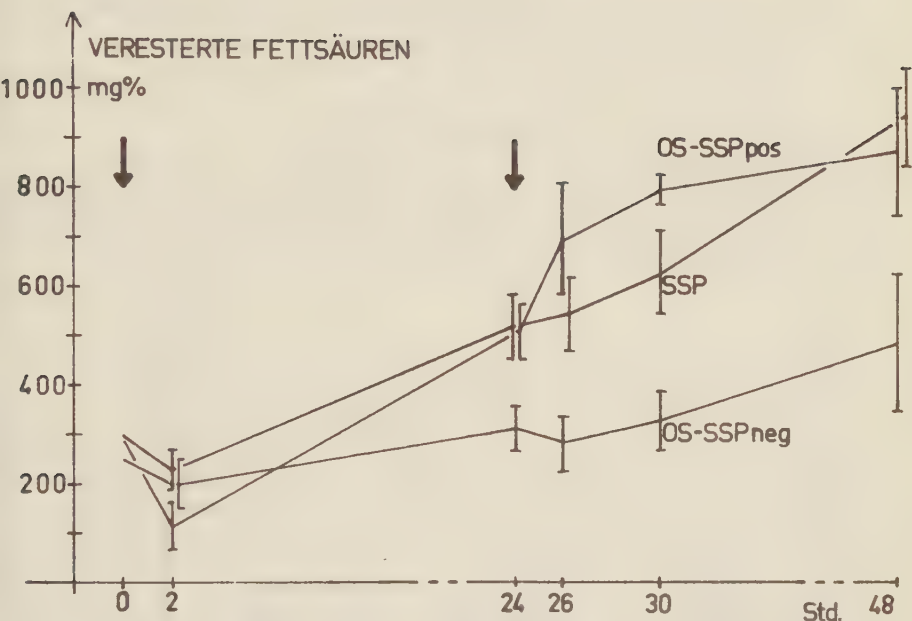


Abb. 8: Veränderungen der VFS bei den Tieren der Gruppe IIId, die nach 50 bzw. 400 γ /kg ET doppelseitige NRN entwickelten (SSP) und den Tieren der Gruppe IIb, die nach zusätzlicher Orotsäure-Therapie (1 g täglich per os) doppelseitige NRN entwickelten (OS-SSPpos) oder dieses Phänomen nicht zeigten (OS-SSPneg).

Gruppe IIb: Die Werte der VFS, des Cholesterins und des β/α -Quotienten waren, insbesondere am Ende des Versuchs, bei den erfolgreich behandelten Tieren (keine NRN) niedriger als bei den Therapieversagern (mit NRN) und bei den unbehandelten Tieren (Tab. 18a-20a und 18b-20b). Die Werte der VFS am zweiten Versuchstag und die 30- und 48-Stundenwerte des β/α -Quotienten waren bei den Tieren ohne NRN signifikant niedriger als bei den Tieren mit NRN und bei den unbehandelten Tieren. Außerdem war bei den Tieren ohne NRN der

bereits bei Gruppe I beschriebene primäre leichte Abfall der VFS nach den ET-Injektionen vor einem danach erfolgenden Anstieg zu beobachten (Abb. 8).

Auftreten eines klassischen SSP:

Bei den unbehandelten Tieren der Gruppe II d in 72%, bei freier OS-Fütterung (Gruppe II a) in 69%, bei OS-Sondenfütterung (Gruppe II b) in 47%.

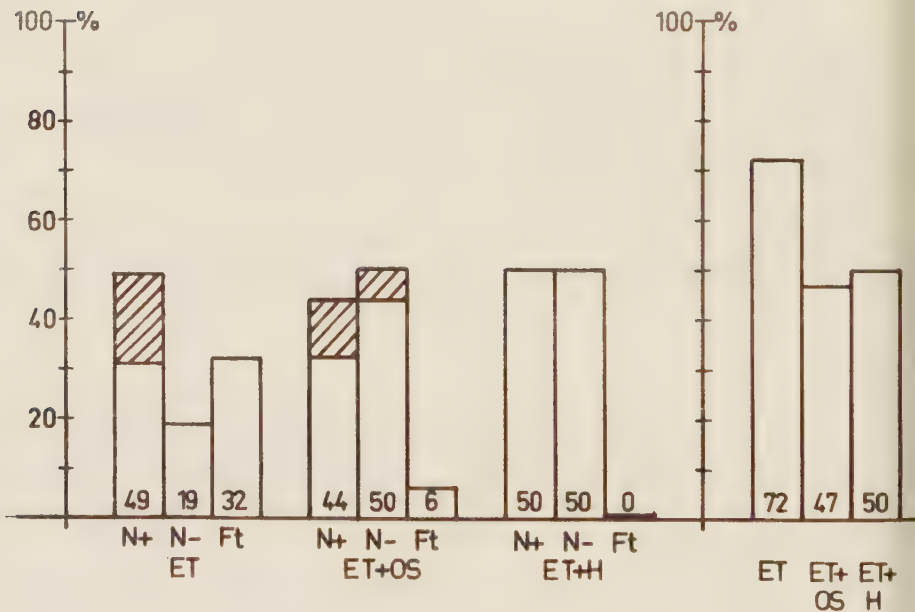


Abb. 9: Linke Seite des Schemas: Vergleich der prozentualen Verteilung der Tiere mit (N+) und ohne doppelseitige NRN (N-) sowie der Fröhrtoten (Ft, Tod vor Ablauf der zur Ausbildung von NRN nötigen Zeit) nach 50 bzw. 400 γ /kg ET im Abstand von 24 Stunden innerhalb der Gruppen II d (nur ET=ET), II b (ET und tgl. 1 g Orotsäure per os = ET+OS) und III (ET und 385 bzw. 770 γ /kg Heparin als einmalige Dosis vor der zweiten ET-Injektion = ET+H).
Schraffiert: Tiere, die vor Ende des Versuchs aber außerhalb des Ft-Zeitraums sterben.
Rechte Seite des Schemas: Vergleich des prozentualen Anteils der Tiere mit doppelseitigen NRN am Kollektionszeitpunkt der überlebenden Tiere (d.h. ohne Ft) in den gleichen Gruppen.

Überlebensquote in der Endotoxinschocksituation (länger als 6 Stunden nach der zweiten ET-Injektion):

Bei unbehandelten Tieren 68%, bei freier OS-Fütterung 90%, bei OS-Sondenfütterung 94%.

Das bedeutet, daß OS in Form der Sondenverfütterung die Rate der Tiere mit NRN senkt und auch bei Unterdosierung (durch eventuell zu geringe OS-Aufnahme in Gruppe IIa) die Überlebensquote, besonders in der Endotoxinschocksituation, steigert (Abb. 9).

c) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe II a, b und d:

Gruppe IIa erhielt 8 Tage lang täglich 1 g OS unter das Futter gemischt und zusätzlich während der letzten beiden Tage 50 bzw. 400 γ /kg ET im Abstand von 24 Stunden.

7 Tiere entwickelten doppelseitige NRN (Tab. 11a), 3 Tiere waren frei davon (Tab. 11b), 1 Tier starb kurz nach der zweiten ET-Injektion.

Angegeben werden die Mittelwerte und die Abweichungen der Mittelwerte für R-Zeit (R) in min und Maximalamplitude (m_A) in mm des TEG, Prothrombin (F II) und Acceleratorglobulin (F V) in sec, veresterte Fettsäuren (VFS) und Cholesterin (CH) in mg% und der β/α -Quotient der Lipidelektrophorese (β/α).

Tabelle 11a

	00	0	4,5	24	27,5	30,5	48
R	-	9,25 $\pm$ 1	6,75 $\pm$ 1	13,25 $\pm$ 2,6	8,75 $\pm$ 1,6	11,75 $\pm$ 2,0	30 $\pm$ 12
m _A	-	54 $\pm$ 1,7	51 $\pm$ 2,4	55,5 $\pm$ 2,9	26,5 $\pm$ 4,7	25,2 $\pm$ 5,6	43,5 $\pm$ 7,3
F V	-	21,75 $\pm$ 0,7	22 $\pm$ 2,2	21 $\pm$ 0,5	25 $\pm$ 0,5	25,5 $\pm$ 0,9	21 $\pm$ 0,4
F II	-	41 $\pm$ 0,9	50 $\pm$ 2,1	42,5 $\pm$ 1,3	58 $\pm$ 2,4	56,5 $\pm$ 3,0	56 $\pm$ 3,8
VFS	284 $\pm$ 23	220 $\pm$ 38	238 $\pm$ 21	438 $\pm$ 100	665 $\pm$ 168	850 $\pm$ 208	1150 $\pm$ 195
CH	174 $\pm$ 36	103 $\pm$ 30	86 $\pm$ 31	123 $\pm$ 26	113,5 $\pm$ 29	138 $\pm$ 23	283 $\pm$ 67
β/α	0,65 $\pm$ 0,04	0,83 $\pm$ 0,12	0,97 $\pm$ 0,16	4,77 $\pm$ 1,97	6,1 $\pm$ 2,22	9,4 $\pm$ 3,8	11 $\pm$ 7

Tabelle 11b

	00	0	4,5	24	27,5	30,5	48
R	11	9,25	6,5	9,25	7,25	9	28,5
m _A	49	52	47,5	62	50,5	58	59
F V	21,5	18	18,5	18	19,5	18	15,75
F II	55	37	47,5	39	56,5	40	35,5
VFS	271	192	272	342	380	390	575 $\pm$ 110
CH	81	71,5	63	105	93	85	12,6
β/α	0,84	0,7	0,45	2,0	3,2	2,5	4,8 $\pm$ 1,0

Gruppe IIb erhielt 5 Tage lang täglich 1 g OS per Magen-sonde und zusätzlich während der letzten beiden Tage 50 bzw. 400 γ /kg ET im Abstand von 24 Stunden. 7 Tiere entwickelten doppelseitige NRN (OS mit NRN Tab. 12a-20a), 8 Tiere waren frei davon (OS ohne NRN Tab. 12b-20b), 1 Tier starb kurz nach der zweiten ET-Injektion. Die Mittelwerte der Tiere ohne NRN wurden sowohl innerhalb der Gruppe IIb mit den Tieren mit NRN verglichen (p-SSP-OS), als auch mit der Kontrollgruppe IIa (p-SSP).

Tabelle 12a: OS mit NRN - Fibrinogen in mg%

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	330	-	-	-	-	485
10	300	-	320	-	80	+
11	285	-	-	-	-	580
12	265	-	405	-	-	360
19	270	243	373	287	158	+
20	207	-	333	316	177	409
Mittel	276	-	357	300	140	460

Tabelle 12b: OS ohne NRN - Fibrinogen in mg%

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
7	270	-	500	395	280	500
9	215	-	482	445	495	+
Mittel	242	-	490	420	387	-

Tabelle 13a: OS mit NRN - Thrombozyten x 10^3 /mm Blut

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	198	-	-	-	-	48
10	176	-	136	-	57	-
12	-	-	124	-	-	44
19	193	176	205	158	-	+
20	184	162	200	158	136	132
Mittel	187,85	169	166,25	158	96,5	68
S _M	4,7	7	21	0	40	29

Tabelle 13b: OS ohne NRN - Thrombozyten x 10^3 /mm Blut

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	187	-	145	70	-	138
2	160	-	182	92	-	160
3	185	160	195	160	118	100
4	134	115	160	120	-	80
5	143	-	104	62	-	57
7	196	-	143	96	66	74
9	162	-	128	92	44	+
Mittel	166,71	137,5	153,86	98,86	76	101,5
S _M	9	20,5	12	12,2	22	16,2
p-SSP-OS	ns	ns	ns	<0,01	ns	ns
p-SSP	<0,05	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 14a: OS mit NRN - Acceleratorglobulin-Aktivität
in sec

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	22	-	-	-	-	19,75
10	24	-	22,5	-	30	-
11	20,5	-	-	-	-	19,5
12	21,5	-	21,5	-	-	21
19	19,5	21	18,75	22,25	22,75	+
20	20	22	21,5	22,5	24,5	18,5
Mittel	21,25	21,5	21,06	22,38	25,75	19,69
S _M	0,76	0,5	0,8	0,38	4,2	0,5

Tabelle 14b: OS ohne NRN - Acceleratorglobulin-Aktivität
in sec

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	22,75	22,5	20	23	-	22,5
2	21,5	-	19	21,5	-	20
3	23	23	22,5	23,75	25	21
4	23	22	20	21,75	23,25	19,75
5	19,25	-	21	22,5	-	21,75
7	23,5	-	20	21,5	24	20,5
9	23	-	19,5	20	19,5	+
Mittel	22,2	22,5	20,2	17,3	23	21
S _M	0,53	0,28	0,33	1,93	1,2	0,85
p-SSP-OS	ns	ns	ns	<0,05	ns	ns
p-SSP	ns	<0,01	ns	<0,05	ns	ns

Tabelle 15a: OS mit NRN - Prothrombin-Aktivität in sec

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	41	-	-	-	-	34,5
10	40	-	41,5	-	66,5	-
11	33,5	-	-	-	-	37
12	39	-	41	-	-	43
19	48,5	55,7	39,5	55	54	+
20	49	55	47,5	55	65	39
Mittel	41,83	55,35	42,38	55	61,83	38,38
S _M	2,45	0,35	1,7	0	3,29	1,87

Tabelle 15b: OS ohne NRN - Prothrombin-Aktivität in sec

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	39	43,5	40	53,5	-	44
2	33,5	-	35,5	42	-	37,5
3	51,5	51,5	48,5	56,5	55,5	41,5
4	48	45	46	49	50	47,5
5	46	-	48	55	-	55
7	47,5	-	40	52	48,5	43,5
9	37,5	-	35	39	37,5	+
Mittel	43,57	46,7	41,71	49,86	47,88	44,83
S _M	2,5	2,4	2,15	2,55	4,19	2,55
p-SSP-OS	ns	<0,05	ns	ns	<0,05	ns
p-SSP	keine Berechnung, da verschiedene Reagenzien- chargen verwendet wurden					

Tabelle 16a: OS mit NRN - Gerinnungszeit des TEG
(R-Zeit) in min

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	12	-	-	-	-	7
10	13,5	-	12,5	6	16	-
11	11	-	13	-	-	23,5
12	11,5	-	18,5	-	-	-
19	8,5	8	16,5	4,5	4	+
20	7,5	7	14	6	6,5	45
Mittel	10,6	7,5	14,9	5,5	8,83	25,17
S _M	0,9	0,5	1,17	0,5	3,6	11

Tabelle 16b: OS ohne NRN - Gerinnungszeit des TEG
(R-Zeit) in min

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	16,5	4	10,5	8	-	37
2	12,5	-	14,5	9,5	7	16
3	11	6,50	11	8	8,5	25,5
4	9	5	11	6	8,5	12,5
5	6,5	-	12,5	7	5,5	10
7	12	-	14,5	7,5	7,5	19
9	17	-	13	14,5	17,5	+
14	4,5	-	2	-	-	13
Mittel	11	5,1	11	8,6	9,1	19
S _M	1,55	0,7	0,78	1,05	1,8	3,58
p-SSP-OS	ns	ns	<0,05	<0,05	ns	ns
p-SSP	ns	<0,01	ns	ns	ns	<0,01

Tabelle 17a: OS mit NRN - Maximale TEG-Amplitude m_A in mm

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	60	-	-	-	-	41
10	62,5	-	47	27	6,5	-
11	62,5	-	52	-	-	44
12	62,5	-	67	-	-	-
19	62	58	60	44	22,5	+
20	57	43	54	43	33	30
Mittel	62	50,5	56	38	25	38
S_M	1,0	-	3,45	5,45	11,6	2,66

Tabelle 17b: OS ohne NRN - Maximale TEG-Amplitude m_A in mm

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	60,5	45,5	56,5	41	-	52
2	60	-	53	55,5	50	45
3	57	56	51	30	21	41
4	56	48	60	36	29	58
5	61	-	61	54	42	42,5
7	64	-	66	63	49	52,5
9	51,5	-	38	26	26	+
14	47	-	32,5	-	-	49,5
Mittel	57	48,5	52	44	36	48,6
S_M	2,0	3,3	3,2	5,3	5,7	2,3
p-SSP-OS	ns	ns	ns	ns	ns	<0,01
p-SSP	ns	ns	ns	ns	ns	<0,01

Tabelle 18a: OS mit NRN - Veresterte Fettsäuren in mg%

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	210	-	390	-	-	609
10	192	-	700	928	980	1210
11	252	-	392	-	-	726
12	447	-	404	-	-	696
19	335	118	600	550	650	+
20	282	111	565	626	767	1191
Mittel	290	114	508	701	800	886
S _M	12,5	3,5	53,6	115	33	130

Tabelle 18a: OS ohne NRN - Veresterte Fettsäuren in mg%

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	200	180	300	231	310	382
2	320	-	588	520	515	885
3	197	126	260	270	414	765
4	292	292	322	216	277	858
5	158	-	205	105	88	88
7	312	-	271	215	229	283
9	335	-	377	443	500	+
14	196	-	207	-	-	206
Mittel	251	199	316	286	333	495
S _M	24,5	49	43,5	54	58	144
p-SSP-OS	ns	ns	<0,05	<0,01	<0,001	<0,05
p-SSP	ns	<0,05	<0,05	<0,05	<0,01	<0,01

Tabelle 19a: OS mit NRN - Gesamtcholesterin in mg%

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	172	-	220	-	-	156
10	66	-	109	120	130	137
11	188	-	258	-	-	275
12	72	-	71	-	-	129
19	31	29	114	135	151	+
20	93	63,2	119	114	115	135
Mittel	103,6	46,1	165,17	123	132	166,5
S _M	24	17	30,8	6	9,4	27,5

Tabelle 19b: OS ohne NRN - Gesamtcholesterin in mg%

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	127	74	145	141	196	191
2	162	-	186	190	176	252
3	91	53	82	76	70	76
4	128	109	155	116	137	147
5	39	-	28	22	21	15
7	127	-	132	113	140	105
9	105	-	142	146	151	+
14	60	-	78	-	-	61
Mittel	104,88	118	118,5	114,86	127,29	135,29
S _M	14	32	18,2	15	24	31,2
p-SSP-OS	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 20a: OS mit NRN - Lipidelektrophorese: β/α -Quotient

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
8	0,56	-	2,2	-	-	3,1
10	1	-	3,5	4	4	9
11		-	9,5	-	-	13
12	0,38	-	1,5	-	-	14
19	0,57	1	4,2	7	14,5	+
20	0,8	1	1,4	1,75	4	8,5
Mittel	0,66	1	3,7	4,25	7,5	9,5
S _M	0,245	-	1,24	1,5	3,5	1,84

Tabelle 20b: OS ohne NRN - β/α -Quotient

Tier Nr.	0	2	24	26	30	48
1	0,18	0,165	1	1,1	1,85	4,3
2	0,55	-	1,6	2,2	3	7,2
3	0,73	1	1,35	1,6	2	6
4	0,8	1,5	2	2	2,67	4,75
5	1	-	1	1,0	1	1,5
7	0,59	-	1,1	1	2	5,6
9	0,43	-	2,38	2,85	5,23	+
14	0,86	-	2,4	-	-	3
Mittel	0,61	0,89	1,6	1,74	2,53	4,6
S _M	0,094	0,4	0,21	0,4	0,5	0,77
p-SSP-OS	ns	-	ns	ns	ns	<0,05
p-SSP	ns	-	<0,05	ns	<0,05	<0,01

Gruppe IIId: 51 Tiere mit NRN nach 50 bzw. 400 g/kg ET im Abstand von 24 Stunden.

Angegeben werden die Mittelwerte und die Abweichungen der Mittelwerte für R-Zeit (R) in min und Maximalamplitude (m_A) in mm des TEG, die Aktivität der Faktoren II (F II) und V (F V) in sec, Thrombozyten $\times 10^3$ (Thr), Fibrinogen (Fbg), veresterte Fettsäuren (VFS) und Cholesterin (CH) in mg% und der β/α -Quotient (β/α).

Tabelle 21:

	0	2	24	26	30	48
R	9,2 $\pm$ 1,2	7,9 $\pm$ 0,2	13,7 $\pm$ 2	7,25 $\pm$ 1,5	21,1 $\pm$ 9,9	86,6 $\pm$ 22,7
m_A	57 $\pm$ 1,4	48 $\pm$ 8	54 $\pm$ 2,3	45 $\pm$ 6,7	20 $\pm$ 7,1	25 $\pm$ 6,8
F V	21,7 $\pm$ 0,9	19,7 $\pm$ 0,65	21 $\pm$ 0,8	24 $\pm$ 2,0	26 $\pm$ 1,5	21 $\pm$ 1,3
F II	38 $\pm$ 1	48,7 $\pm$ 6,1	36,5 $\pm$ 1,4	52 $\pm$ 5,8	54,6 $\pm$ 2,5	38 $\pm$ 3,2
Fbg	230 $\pm$ 25	230 $\pm$ 43	330 $\pm$ 30	289 $\pm$ 19	135 $\pm$ 11,5	317 $\pm$ 19
Thr	215 $\pm$ 18	151 $\pm$ 21,6	143 $\pm$ 19,7	93 $\pm$ 13,5	87,9 $\pm$ 11,5	69,3 $\pm$ 14,5
VFS	293 $\pm$ 25	325 $\pm$ 37,4	519 $\pm$ 64	546 $\pm$ 75	630 $\pm$ 84	951 $\pm$ 101
CH	86 $\pm$ 12	53 $\pm$ 5,7	137 $\pm$ 16	92 $\pm$ 3,8	132 $\pm$ 16,5	162 $\pm$ 19,6
β/α	0,9 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,8	4,2 $\pm$ 1,3	6,3 $\pm$ 1,6	11,6 $\pm$ 2,2

4. Versuchsreihe III: Behandlung des SSP mit Heparin in kleinen Dosen

a) Versuchsanordnung für Gruppe III:

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 10 Tieren vorgenommen. Alle Versuchsbedingungen wie Unterbringung, verwendetes Endotoxin (ET) und angewandte Dosis sowie Blutentnahmezeiten entsprachen denen, die bei Gruppe IIa bereits beschrieben wurden.

Allen Tieren wurde einmalig vor der zweiten ET-Injektion Heparin i.v. gegeben. Es erhielten 6 Tiere (Nr. 2, 4, 5, 6, 13, 14) je 385 i.E/kg und 4 Tiere (Nr. 7, 8, 9, 11) je 770 I.E./Kg. Zur Verwendung kam reines Heparin als Liquemin^R der Fa. Hoffmann-La-Roche, Grenzach/Baden.

Beide Heparin-Dosen reichten nicht aus, um eine Gerinnungsaktivierung (ablesbar an der Aktivitätsänderung der Faktoren II und V) zu verhindern, deshalb wurden alle 10 Tiere zu einer Gruppe zusammengefaßt.

b) Besprechung der Ergebnisse der Gruppe III:

Der bereits bei Gruppe I beschriebene Schock unmittelbar nach der zweiten ET-Gabe wurde von allen 10 mit Heparin behandelten Tieren überlebt. 5 Tiere entwickelten makroskopisch sichtbare NRN (3 Tiere mit der Heparindosis 385 I.E/kg, 2 Tiere mit 770 I.E/kg) Bei den restlichen 5 Tieren waren die Nieren völlig unauffällig (Verteilung der Heparindosierung wie bei den Tieren mit NRN). Hämorrhagien konnten, wie auch bei den vorhergehenden Versuchen, bei allen Tieren an verschiedenen Organen, meist an der Lunge, gefunden werden.

Gerinnungsanalysen:

Während der 24 Stunden nach der ersten ET-Injektion wurde bei allen Tieren eine typische Verbrauchsreaktion mit vorübergehender Hyperkoagulabilität beobachtet, nachweisbar durch die Verlängerung von R- und K-Zeit und die Verminderung von Gerinnselfestigkeit m_A und Faktorenaktivitäten. Eine fast völlige Normalisierung dieser Parameter hatte sich vor Heparin- bzw. zweiter ET-Injektion eingestellt.

Danach war durch Heparinwirkung für ca. 4-6 Stunden das Blut vermindert gerinnbar, so daß im TEG während dieser Zeit meist keine Ausschläge verzeichnet werden konnten. Aber der Abfall der Faktorenaktivität zeigte, daß auch während dieser Phase ein Verbrauch von Gerinnungspotential stattfand, der bei 5 Tieren so ausgeprägt war, daß bei Versuchsende ein ähnlicher Gerinnungsdefekt vorlag, wie bei den unbehandelten Tieren mit NRN der Gruppe IID (Tab. 22a-25a). R- und K-Zeit waren verlängert und die Gerinnselfestigkeit m_A herabgesetzt. Als Folge der Defibrinierung waren bei allen 5 Tieren makroskopisch sichtbare NRN entstanden. Bei den 5 Tieren ohne NRN waren, schwächer ausgeprägt, prinzipiell die gleichen Veränderungen zu beobachten (Tab. 22b-25b). Am Ende des Versuchs waren die Gerinnungsverhältnisse bis auf verlängerte R- und K-Zeiten bereits wieder kompensiert (m_A signifikant höher als bei den Tieren dieser Gruppe mit NRN und den unbehandelten Tieren der Gruppe IID).

Lipidanalysen:

Der Anstieg der VFS und des β/α -Quotienten war nach der zweiten ET-Injektion bei den Tieren ohne NRN (Tab. 26b-28b) signifikant niedriger als bei den Therapieversagern und den Tieren der Gruppe IID. Die Cholesterinwerte zeigten Unterschiede, die nicht signifikant waren. Der bereits bei Gruppe IIB beschriebene kurzzeitige Abfall der VFS und des Cholesterins nach den ET-Injektionen war auch hier wieder zu beobachten.

Bei den Tieren mit NRN (Tab. 26a-28a) zeigten die Werte der VFS, des Cholesterins und des β/α -Quotienten einen progressiven massiven Anstieg, der sogar noch über dem der unbehandelten Tiere der Gruppe IIId lag (Abb. 10).

Auftreten eines klassischen SSP und Überlebensquote:
Die Heparintherapie konnte das Auftreten eines klassischen SSP auf 50% gegenüber 72% bei unbehandelten Tieren senken und die Überlebensquote im Endotoxinschock auf 100% gegenüber 68% bei unbehandelten Tieren steigern (Abb. 9).

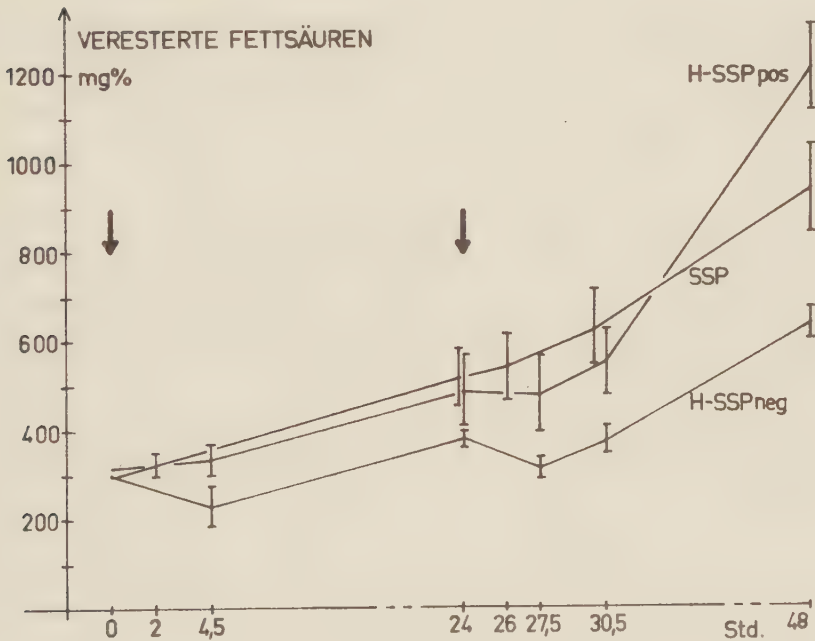


Abb. 10: Veränderungen der VFS bei den Tieren der Gruppe IIId, die nach 50 bzw. 400 γ /kg ET doppelseitige NRN entwickelten (= SSP) und den Tieren der Gruppe III, die nach zusätzlicher Heparin-Therapie (einmalige Injektion von 385 bzw. 770 IE/kg kurz vor der zweiten ET-Dosis) doppelseitige NRN entwickelten (= H-SSPpos) oder dieses Phänomen nicht zeigten (= H-SSPneg).

c) Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe III:

Gruppe III erhielt 50 bzw. 400 γ /kg ET im Abstand von 24 Stunden und eine einmalige Heparininjektion von 385 bzw. 770 IE /kg direkt vor der zweiten ET-Injektion.

5 Tiere entwickelten doppelseitige NRN (= H mit NRN, Tab. 22a-28a), 5 Tiere waren frei davon (= H ohne NRN, Tab. 22b-28b). Die Mittelwerte der Tiere ohne NRN wurden sowohl innerhalb der Gruppe III mit den Tieren mit NRN verglichen (p-SSP-H) als auch mit der Kontrollgruppe II d (p-SSP).

Tabelle 22a: H mit NRN: Acceleratorglobulin-Aktivität in sec

Tier Nr.	0	3,5	24	27,5	30,5	48
2	18,5	19,5	17	20	22	18
5	19	22,5	20	22,5	23,5	17
7	18	20,5	19	19	21	19
9	17,5	18,5	16,5	19,5	19	16,75
13	21,5	20	18,5	20	20,5	18,5
Mittel	19	20	18	20	21,25	18

Tabelle 22b: H ohne NRN: Acceleratorglobulin-Aktivität
in sec

Tier Nr.	0	3,5	24	27,5	30,5	48
4	18	21,5	18,5	19	20,5	18,5
6	18,5	19,5	19	20,5	22	18,5
8	19,5	20,5	19	20	19	17
11	17	18,5	17	16,5	17,5	16,5
14	22,5	19,5	19,25	20,5	21	18,25
Mittel	19	20	18,5	19,25	20	17,5

Tabelle 23a: H mit NRN: Prothrombinaktivität in sec

Tier Nr.	0	3,5	24	27,5	30,5	48
2	43	49	40	52	53,5	41,5
5	32,5	41,5	45,5	57	63,5	41
7	39	48	52	60	78	47,5
9	37,5	40,5	32,5	61	51	40
13	34	43,5	36	49,5	49,5	38,5
Mittel	37	45	41	52	59	42

Tabelle 23b: H ohne NRN: Prothrombinaktivität in sec

Tier Nr.	0	3,5	24	27,5	30,5	48
4	37	50,5	40	38	51	43
6	39	48,5	37,5	60	61	53
8	45	51,5	45	47	44	36
11	47	49	39	39,5	41	32
14	46	43	46,5	56,5	60	46,5
Mittel	43	48,5	41,5	48,5	51,5	42

Tabelle 24a: H mit NRN: Gerinnungszeit des TEG (R-Zeit)
in min

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
2	11,5	11,5	17	28	9	29,5
5	6	11,5	20	12,5	13,5	100
7	13	6	25	-	-	-
9	14	-	8	-	-	140
13	11	13	10	-	5	28
Mittel	11	10,5	16	15,25	13,15	74
S _M	1,3	1,2	3,14	-	3,7	27,5

Tabelle 24b: H ohne NRN: Gerinnungszeit des TEG (R-Zeit)
in min

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
4	12	11	11	6	5,5	27
6	6	11	12,5	12,5	6,5	43
8	10	15	13	-	-	19
11	14,5	10,5	14	-	-	12,5
14	11	14	15,3	-	8,5	35
Mittel	11	12,5	13,5	9,25	7,5	27,5
S _M	1,5	0,92	0,76	-	1,0	5,5
p-SSP-H	ns	ns	ns	-	ns	ns
p-SSP	ns	<0,001	ns	-	ns	<0,05

Tabelle 25a: H mit NRN: Maximale TEG-Amplitude m_A in mm

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
2	43	35	50	18	29	27
5	56	42	54	13	6,5	1,5
7	52	48	47	-	-	-
9	70	-	63	-	-	9
13	69	62	48	-	47	62
Mittel	58	47	52	15,5	28	25
S_M	5,6	5,7	2,9	-	11,5	13,5

Tabelle 25b: H ohne NRN: Maximale TEG-Amplitude m_A in mm

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
4	48	28	38	23,5	31	55
6	55	53	66	50	47	66
8	50	39	54	-	-	65
11	48	55	55	-	-	65
14	56	55	68	-	48	57
Mittel	51,3	46	56	41,75	42	61
S_M	2	5,4	5,35	-	5,4	2,32
p-SSP-H	ns	ns	ns	-	ns	<0,05
p-SSP	<0,05	ns	ns	-	ns	<0,001

Tabelle 26a: H mit NRN: Veresterte Fettsäuren in mg%

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
2	430	250	443	463	470	930
5	310	350	780	815	-	1530
7	328	378	398	350	605	1355
9	328	430	498	455	750	1159
13	172	258	323	331	393	1160
Mittel	314	333	488	482	555	1225
S _M	41	35	78	87	76,5	97

Tabelle 26b: H mit NRN: Veresterte Fettsäuren in mg%

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
4	248	210	350	320	370	650
6	280	-	328	242	311	628
8	355	225	460	335	378	580
11	210	425	370	318	490	593
14	420	364	410	370	355	780
Mittel	302	231	383	317	381	646
S _M	38	44	22	21	30	36
p-SSP-H	ns	ns	ns	ns	ns	<0,01
p-SSP	ns	-	<0,01	-	<0,01	<0,01

Tabelle 27a: H mit NRN: Gesamtcholesterin in mg%

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
2	142	137	125	129	135	206
5	76	53	128	64	115	186
7	117	124	158	124	139	191
9	198	114	158	145	175	-
13	86	70,4	94	85	96	140
Mittel	124	100	133	110	132	182
S _M	22	16	12	15	13,5	12,7

Tabelle 27b: H ohne NRN: Gesamtcholesterin in mg%

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
4	116	94	148	123,5	141	180
6	85	82	110	77	91	108
8	140	95	-	128	126	144
11	120	-	135	87	92	114
14	129	133	134,5	136	152	177
Mittel	118	101	132	111	120	145
S _M	9	11	8	12	12,5	15,6
p-SSP-H	ns	ns	ns	ns	ns	ns
p-SSP	<0,05	ns	ns	ns	ns	ns

Tabelle 28a: H mit NRN: Lipidelektrophorese β/α - Quotient

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
2	1,3	1,1	0,4	2,6	2,5	8,7
5	1,1	1,3	1,4	4	3	28,5
7	0,7	2	1,66	1,52	12,5	17
9	1,8	1,8	2,8	10	12	30
13	1,33	1	2	1,75	3	9
Mittel	1,25	1,44	1,65	3,95	6,6	18,7
S _M	0,17	0,17	0,4	1,46	2,3	4,5

Tabelle 28b: H ohne NRN: Lipidelektrophorese β/α - Quotient

Tier Nr.	0	4,5	24	27,5	30,5	48
4	1	1,1	1,6	2,5	2,75	12
6	0,2	0,53	1	1,1	1,4	5
8	1	1,4	1,8	2	7	14
11	1	1,4	2,6	3,8	3,4	3,2
14	0,42	1	1	2	2	3,25
Mittel	0,725	1,87	1,7	2,28	3,31	7,49
S _M	0,17	0,4	0,3	0,43	0,97	2,3
p-SSP-H	ns	ns	ns	ns	ns	<0,05
p-SSP	ns	<0,05	<0,05	ns	ns	ns

D. DISKUSION

Der Blutgerinnungsmechanismus stellt unter Normalbedingungen ein Fließgleichgewicht dar. Nach der sukzessiven Aktivierung einer Kette proteolytischer Fermente ("intrinsic"-System) entsteht zuletzt Fibrin, das durch Polymerisation ein Mycel feinsten Fibrillen bildet, das durch das System der Fibrinolyse wieder aufgelöst und vom retikuloendothelialen System (RES) abgeräumt werden kann. Dieser Vorgang soll als "latente Gerinnung" dauernd stattfinden und einen permeationsbeeinflussenden Film auf der Gefäßwand bilden. Bei der Verletzung eines Gefäßes wird durch additive Wirkung eines zusätzlichen Faktorensystems des Gewebes ("extrinsic"-System) ein defektdeckender Thrombus unter Mitwirkung der Thrombozyten gebildet. Lipide spielen als Thrombozytenfaktor 3 im "intrinsic"-, als Gewebsthrombokinas im "extrinsic"-System und als unspezifisches Phospholipid in der gemeinsamen biochemischen Endstrecke dieser beiden Systeme bei der Prothrombinaktivierung eine Rolle.

Dieses Gesamtsystem hat bestimmte Kriterien: Moleküle mit entsprechenden elektrostatischen Eigenschaften können darauf eine Wirkung entfalten (z.B. Lipide), die regulierenden Antithrombine sind überspielbar, der Faktorenpool ist bei genügend langer bzw. starker Aktivierung erschöpfbar, die Fibrinolyse entfaltet erst nach einer Latenzzeit ihre Wirkung und ist beim Kaninchen aufgrund geringer Kapazität nur von untergeordneter Bedeutung.

Die totale Entgleisung des Gerinnungssystems nach Einwirkung von Endotoxin gramnegativer Bakterien hat bereits SANARELLI 1924 und APITZ 1934 zur Beobachtung geführt, daß die entstehenden Mikrothromben nicht nur aus Fibrin und Blutkörperchen bestehen, sondern daß häufig auch Fetttropfen darin enthalten sind (2, 142). Diese hat BOWLE (15) 1959 elektronenmikroskopisch beim SSP in Thromben von Glomerulumschlingen der Niere nachgewiesen, und KOVÁTS

u.Mitarb. haben 1958 die dabei auftretende Hyperlipämie erstmals beobachtet und einer Adrenalinwirkung zugeschrieben (97, 98).

In diesem Sinne bietet sich folgende Erklärung an: Durch die in der Frühphase des Endotoxinschocks freigesetzten Mediatoren tritt eine Kreislaufumstellung auf, die zum Blutdruckabfall führt. Dieser soll durch reaktive Stimulierung des Nebennierenmarks im Sinne der CANNON'schen Notfallreaktion durch periphere Vasokonstriktion aufgefangen werden. Die im Plasma entsprechend stark vermehrt meßbaren Katecholamine (158) bewirken neben einer evtl. Kreislaufzentralisation gleichzeitig eine Stoffwechselacceleration, die am Anstieg von freien Fettsäuren (FFS) und Glucose abgelesen werden kann (81). Die Beobachtung, daß Cholelatoxin direkt lipolytisch wirken kann (170), sei nur erwähnt und wurde für Colitoxin unseres Wissens noch nicht untersucht. Wenn man den Rückstrom in das Fettgewebe vernachlässigt, erfolgt der Abstrom der FFS vermutlich nach zwei Richtungen: einmal zur Verbrennung und Energiegewinnung in die Peripherie, zum anderen in die Leber, wo eine Synthese von endogenen Triglyceriden bzw. Lipoproteinen erfolgt.

Beim generalisierten SSP ist die Mobilisation der FFS extrem und ihr Abstrom offenbar wegen der bereits erwähnten Einschränkung der peripheren Zirkulation oder infolge einer Leberzellschädigung vermindert. So kommt es zu einer Akkumulation der FFS im Blut, die die Grenzen der Aufnahmefähigkeit des Plasmaalbumins u.U. übersteigt. CONNOR u.Mitarb. (30a) konnten für dieses Phänomen definitive Zahlen angeben: sie stellten u.a. fest, daß bei einem FFS-Anstieg über $1700 \mu\text{Val/l}$ das Bindungsvermögen der Vehikel für FFS, in der Hauptsache Albumine, in geringerem Umfang aber auch Lipoproteide und Erythrozyten, überschritten wird und die FFS dann zusammen mit den aus ihnen synthetisierten Triglyceriden verschiedene Nebenwirkungen entfalten. So erfolgt wahrscheinlich beim generalisierten SSP eine Beladung des

RES mit Lipiden. Die Phagozytosefunktion des RES wird beim SSP außerdem durch zirkulierende aktivierte Gerinnungsfaktoren bzw. Endprodukte der Gerinnung (12, 108, 157) und Endotoxin (22) beansprucht. So geht aus verschiedenen Arbeiten hervor (39, 134), daß phagozytierte Lipide die RES-Zellen schädigen und die Endotoxintoleranz der Versuchstiere unter bestimmten Voraussetzungen vermindern können. Daß beim SSP eine Interferenz anderer Substanzen mit dem Klärmechanismus für Gerinnungsfaktoren deletäre Folgen haben kann, wurde von GOOD und THOMAS gezeigt (59). Sie blockierten das RES mit Thorotrast bzw. Trypanblau und konnten danach schon mit einer einzigen Endotoxininjektion Nierenrindennekrosen erzeugen. Auch mit Cortison kann das Kaninchen angeblich präpariert werden, wenn die Applikation einige Tage vor der des Endotoxins erfolgt, und es entwickelt sich auch hier bereits nach der ersten Endotoxininjektion ebenso wie bei schwangeren Tieren das Bild eines klassischen SSP. Man hat in beiden Fällen u.a. eine cortisoninduzierte RES-Depression angeschuldigt. HUTH u.Mitarb. konnten zeigen, daß eine Fettinfusion und eine Endotoxingabe in beliebiger Reihenfolge, in engem zeitlichen Abstand kombiniert, ein SSP hervorrufen (83). CONNOR u.Mitarb. (29) konnten einen thrombogenen Effekt von FFS nachweisen, ganz gleich, ob sie exogen durch Infusion zugeführt werden, ob sie endogen durch Mobilisierung angestiegen sind oder ob ein in vitro-Versuch stattfindet. Nach der Vorstellung dieser Arbeitsgruppe soll die prokoagulatorische Wirkung der FFS durch eine Aktivierung des HAGEMAN-Faktors zustande kommen. Auch in dieser Beziehung bedeutet die Kombination von Lipiden und Endotoxin eine Potenzierung. RENAUD konnte zeigen, daß bei fettgefütterten Ratten durch zusätzliche Injektion von Salmonellen-Endotoxin oder Adrenalin spontan Thrombosen auftreten, die vorwiegend in den Lebervenen lokalisiert sind (133). Weiterhin könnte die Bindung des physiologischen Antithrombins Heparin an den Lipoproteidlipasekomplex (41)

zur Klärung der bestehenden Hyper- β -Lipoproteinämie beim SSP eine Rolle spielen. Ferner könnten sich durch Entemulgierung und Konfluenz aus den Lipiden intravasale Fettkügelchen bilden, die zur Mikrozirkulationsstörung beitragen können. Dieser Vorgang wird durch eine evtl. durch freie Fettsäuren und Ketonkörper verstärkte Acidose gefördert (156). Weitere Wirkungen, insbesondere von freien Fettsäuren bestehen in der Auslösung eines Erythrozyten-Sludges (66) und einer Agglutination der Thrombozyten (130), was ebenfalls zur Mikrozirkulationsstörung beiträgt und zu manifesten Thrombosen führen kann, wenn bereits Störungen im System Gefäßwand - Gefäßinhalt bestehen. Diese sind beim SSP in Form von Gefäßwandschäden, gesteigerter Gerinnung, Mikrozirkulationsstörung und bereits bestehenden Thrombozytenaggregaten vorhanden. Im übrigen ist das fettinduzierte Haften der Thrombozyten nicht nur ein passiver Vorgang, sondern die Blutplättchen haben auch Phagozytoseeigenschaften und nehmen sowohl Fibrin als auch Fettpartikel auf. Offenbar führt das zu einem Membrandefekt, denn es ist eine Abnahme des Gehaltes an Adenosintriphosphat (ATP) zu verzeichnen mit einer parallel gehenden Freisetzung von Adenosindiphosphat (ADP), die die Aggregation von Thrombozyten weiter fördert. FFS in hohen Konzentrationen destruieren sogar die Plättchen (118). Abschließend sei noch auf die von PAPPENHAGEN nachgewiesene Hemmung des fibrinolytischen Systems durch Chylomikronen, β -Lipoproteide und Phosphatide hingewiesen, KOMMERELL hält hier zusätzlich die FFS für wichtig (95, 127).

Erste therapeutische Versuche im Hinblick auf den entgleisten Fettstoffwechsel wurden von MÜLLER-BERGHÄUS u. Mitarb. mit sog. essentiellen Phospholipiden gemacht, die lipidstabilisierend und -klärend wirken sollen (121). Da die Ausbildung des SSP beim Kaninchen damit verhindert werden konnte, wird die Möglichkeit einer essentiellen Rolle der Fettstoffwechselentgleisung bei diesem Phänomen noch wahr-

scheinlicher. HUTH u. Mitarb. (81, 146) präparierten Kaninchen mit dem Antisymphaticotonikum Reserpin und setzten sie dann der Versuchsanordnung eines SSP aus. Es konnten Anstieg von FFS und Triglyceriden sowie Ausbildung von Nierenrindennekrosen verhindert werden, aber es mußte eine hohe Absterberate in der Frühphase des Endotoxinschocks in Kauf genommen werden, da viele Tiere infolge mangelnder Anpassungsfähigkeit Stress und Hypotension nicht überstanden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Nikotinsäure (NS) für einen Therapieversuch beim SSP verwendet, eine Substanz, die die Mobilisation von FFS aus dem Fettgewebe bei Ratten und Kaninchen verhindern kann (13, 14, 23, 163a). Nachdem in Versuchen bei der diskontinuierlichen Verabfolgung der NS als Einzeldosis jeweils vor der ersten Endotoxininjektion im Verlaufe des Versuchs noch höhere Lipidwerte auftraten als sie bei unbehandelten Kontrolltieren beobachtet wurden, mußte hierbei ein Reboundeffekt nach Abklingen der anfänglichen Lipiddepression durch NS mit überschießendem FFS-Anstieg angenommen werden. Entsprechendes konnte tatsächlich von PEREIRA nach einmaliger NS-Gabe bei der adrenalininduzierten Lipolyse nachgewiesen werden (129), der nach einem anfänglichen FFS-Abfall einen Anstieg auf das 2-3fache des Ausgangswertes fand. Mit einer kontinuierlichen NS-Infusion ließ sich in eigenen Versuchen ein im Vergleich zu nicht behandelten Tieren signifikant geringerer Anstieg von FFS und Triglyceriden erzielen. Außerdem überlebten 4 von den 9 behandelten Tieren die gesamte Versuchsdauer, und nur bei einem Tier konnten in geringem Umfange Fibrinpräzipitate in Glomerulumkapillaren nachgewiesen werden, ohne daß Nierenrindennekrosen aufgetreten waren. Hingegen konnten bei den Kontrolltieren, die lange genug gelebt hatten, histologisch hyaline Thromben nachgewiesen werden. Trotzdem zeigte die Blutgerinnung in beiden Gruppen eine Verbrauchsreaktion, die sich evtl. über die prokoagulatorische Wirkung der NS erklären läßt (43, 85, 143), die auch im Rahmen dieser Arbeit durch Infusionsversuche an sonst unbehandelten Tieren nachgewiesen werden konnte.

Die positive therapeutische Wirkung der NS beim SSP läßt sich nach heutiger Anschauung durch einen Angriff am Fettgewebe erklären. Die Lipolyse wird im Fettgewebe unter Stressbedingungen von Katecholaminen (24) und evtl. auch von adrenocorticotropem Hormon, das von Katecholaminen aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt werden soll (24, 36), in Gang gebracht. Dabei wird die Adenylcyclase aktiviert, die cyclisches 3'5'-Adenosinmonophosphat bereitstellt, das wiederum eine Lipase aktivieren kann, die die Depottriglyceride in freie Fettsäuren und Glycerin spaltet (177, 178).

Über die genaue Wirkungsweise der NS auf dieses aktivierte System besteht noch kein einheitliches Konzept. Es wird sowohl eine Beeinflussung des Aktivierungsvorgangs der Adenylcyclase angenommen (76) und entsprechend ein Ausbleiben der Accumulation des cyclischen 3'5'-AMP beschrieben (20), als auch eine Beeinträchtigung der Wirkung dieser Verbindung vermutet (177). Eine Lipaseaktivierung ist somit nicht mehr möglich. Einen zusätzlichen senkenden Effekt auf die Serum-FFS soll die NS dadurch entfalten, daß sie die Glucoseutilisation im Fettgewebe verbessert und ein Teil der eben durch Triglyceridspaltung entstandenen FFS durch Rückveresterung mit glycolytisch entstandenen α -Glycerophosphat wieder zu Triglyceriden verbunden werden (177). Die NS wurde hinsichtlich ihrer metabolischen Wirkung von CARLSON u. Mitarb. einem Sympathikolytikum gleichgesetzt (25), WESTERMANN stellte die Ähnlichkeit mit α -Rezeptoren blockierenden Substanzen heraus (177), während KLENSCH eher den Vergleich mit einem β -Rezeptoren blockierenden Wirkungstyp für gerechtfertigt hält (94). Im Experiment hat jede Art von Sympathikolyse eine Senkung von Serum-FFS zur Folge (146, 163a).

Die Tatsache, daß auch bei den behandelten Tieren die FFS noch beträchtlich über dem Normalspiegel liegen, könnte man auf zweierlei Weise erklären, entweder damit, daß die endogene FFS-Synthese der Leber bei einer Stoffwechselacceleration zusätzlich erheblich gesteigert ist, oder daß sehr hohe Katecholamindosen teilweise den Nikotinsäure-Effekt am Fettgewebe überspielen. Da bei einer Hyperlipämie eher eine Ketogenese als eine FFS-de novo-Synthese vorliegen soll (181) und die NS in der Leber sogar die Lipogenese aus Azetyl-Coenzym A blockieren soll (144), wäre der zweite Mechanismus wahrscheinlicher (13, 14, 76). Andererseits nehmen CARLSON u.Mitarb. (23) nach NS einen verstärkten Einbau von aus Glucose entstandenen Azetyl-Coenzym A in Lipide an. Damit ließe sich die Diskrepanz zwischen dem Ausmaß des Anstiegs des freien Glycerins und der FFS in den vorliegenden Versuchen erklären, dh. die Lipolyse wäre zwar stark eingeschränkt (das freie Glycerin steigt kaum an), aber die Leber setzt neu synthetisierte FFS frei (s. Tab. 7 und 8), die für den trotz der Nikotinsäuretherapie auftretenden leichten FFS-Anstieg verantwortlich sind. Ferner soll unter bestimmten Umständen auch nach kleinen Dosen Adrenalin eine Zunahme des Umbaus von Glucose in FFS erfolgen (51). Ergänzend konnte noch von BOBERG u.Mitarb. gezeigt werden, daß NS nicht in der Lage war, bei allen Kaninchen eine artefizielle noradrenalininduzierte Lipolyse zu hemmen (13, 14).

Die verminderte FFS-Mobilisierung nach NS führt nun zu einem verringerten Angebot an die Leber. Produktion und Auswurf endogener Triglyceride sind signifikant geringer als bei unbehandelten Tieren.

Häufig wurde in der Phase 2-4 Stunden nach den jeweiligen Endotoxininjektionen bei Tieren aus allen Therapiegruppen, doch vorwiegend bei solchen, die später keine Nierenrindennekrosen ausbildeten, ein Abfall von FFS und Triglyceriden bzw. veresterten Fettsäuren und Cholesterin beobachtet.

Dieser kann evtl. als physiologischer Abbau von Lipiden im Rahmen des gesteigerten Energiestoffwechsels verstanden werden.

Doch können der günstige therapeutische Effekt der Nikotinsäure auf Fettanstieg und Überlebensquote im Endotoxinschock und das Ausbleiben bzw. die Verhinderung von Nierenrindennekrosen trotz der bestehenden Verbrauchskoagulopathie nicht nur von der Seite der Wirkung im Fettstoffwechsel gesehen werden, denn die NS hat noch weitere Eigenschaften. In erster Linie ist ihre Precursorrolle bei der Synthese der Coenzymparasen NAD und NADP zu nennen, die als Wasserstoffüberträger wichtige Aufgaben als Zellatmungs-Coenzyme haben und Schlüsselfunktionen beim Metabolismus der drei Stoffklassen Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette besitzen. Bei Entgiftungsfunktionen ist der Gehalt dieser Coenzyme in der Leber wichtig (8) und eine Erhöhung durch NS von therapeutischem Effekt (19). Weiterhin hat NS vasodilatatorische (43), auch beim Kaninchen fibrinolyseaktivierende (43, 85, 141, 143) und sedierende Eigenschaften (131). Ferner werden günstige Wirkungen bei beginnender Nebenniereninsuffizienz (161), eine Antihistaminwirkung (100) und ein rhythmisierender Effekt bei myocardgeschädigten arrhythmischen Herzen beschrieben (21). Abschließend sei noch einmal erwähnt, daß bei den nikotinsäurebehandelten Tieren trotz einer Verbrauchskoagulopathie, die sich durch nichts von der unbehandelten Tiere unterschied, keine Nierenrindennekrosen gefunden wurden. Offenbar ist hier infolge der wesentlich geringeren Hyperlipämie das RES in der Lage, die Gerinnungsintermediär- und -endprodukte zu klären, evtl. spielen dabei auch eine RES-stimulierende Wirkung der NS (99) und die bereits genannte fibrinolyseaktivierende Eigenschaft eine Rolle.

Mit der Orotsäuresondenbehandlung (OS) wurde eine Verbesserung der Überlebenschancen und eine Verminderung der typischen SSP-Fälle erreicht. Wenn die OS auch in der Kaninchenleber eine Hemmung der Koppelung Triglycerid-Apoprotein zum β -Lipoprotein bewirken würde, wie es bei der Ratte beschrieben ist (136), müßte es zur Lipidretention in der Leber und zum Abfall der β -Lipoproteine im Serum kommen. Die 6 Therapieversager mit Nierenrindennekrosen entwickelten zwar alle einen hohen Lipidanstieg, aber auch 4 von den 8 Tieren ohne Nierenrindennekrosen, so daß eine Verhinderung des Lipidanstiegs durch OS nicht erzielt wurde. Eine Einwirkung der OS auf die Blutgerinnung konnte durch entsprechende Vorversuche ausgeschlossen werden. Der gegen Ende des Versuchs hin im Vergleich zu den unbehandelten Tieren zu beobachtende signifikante Unterschied von R-Zeit und maximaler Thrombuselastizität zugunsten der erfolgreich behandelten Tiere und der signifikante Unterschied der R-Zeit zugunsten der Therapieversager kann deshalb entweder als raschere Restitution des Gerinnungsfaktoren-Pools angesehen oder durch eine weniger ausgeprägte Verbrauchsreaktion erklärt werden. Die Beobachtungen von SCHWIETZER (149) über den günstigen therapeutischen Effekt der OS auf Schädigungsgrad, Regeneration und Überlebensquote bei der experimentellen Leberschädigung durch Thioacetamid bzw. Heliotropin bzw. durch Teil-Hepatektomie an der Ratte wurden von ihm über die Precursorfunktion der OS bei der Pyrimidin- bzw. RNS-DNS-Synthese gedeutet, die bei Regenerationsvorgängen besonders gesteigert ist. Diese Beobachtungen erlauben die Annahme einer hepatotropen Wirkung der OS.

Es ergibt sich nun die Frage, welche Rolle die Leber im Endotoxinschock spielt, welche Veränderungen sie erfährt und ob eine therapeutische Leberfunktionsbeeinflussung dabei einen positiven Effekt auf die Endotoxintoleranz haben könnte.

Die Wichtigkeit der RES-Funktion der Kupfferschen Sternzellen ist von vielen Autoren klar herausgestellt worden (12, 22, 104, 105, 108, 157), die Funktion der Leberparenchymzellen wird vergleichsweise selten erörtert. Es werden im folgenden auch Befunde angeführt, die am hämorrhagischen Kreislaufschock und am TOURNIQUET-Schock (länger anhaltende Muskelischämie der Extremitäten) erhoben wurden, zumal beim ersteren als entscheidender Schritt zur Irreversibilität und Letalität ohnehin die Einwirkung aus dem Darm resorbierter Toxine gramnegativer Bakterien diskutiert wird (49), bzw. Hypotension und Gewebshypoxie bei allen Schockformen eine Rolle spielen. Morphologische Studien haben gezeigt, daß bei der Ratte 1 Stunde nach Endotoxininjektion die Kupfferschen Sternzellen anschwellen, Thrombozyten daran kleben bleiben und die Sinuswände sich gegenseitig nähern (115), letzteres wurde auch von SELKURT angegeben und als Faktor diskutiert, der zur "Kompression kritischer Abschnitte des Gefäßbettes der Leber" führen kann (150). Dieses würde sich in der Wirkung mit der Kontraktion bestimmter Lebervenen nach Endotoxin kombinieren (26, 150) und aufgrund verminderter Perfusion eine Hypoxie bewirken. In der sog. Spätphase des Endotoxinschocks werden Fibrinniederschläge frei in den Sinus, im DISSESchen Raum und als Thrombozyten-Fibrin-Thromben, teilweise mit Okklusion der Sinus beobachtet, die bis zu 4 Stunden nach Endotoxininjektion laufend an Stärke zunehmen, ebenso wie die Schädigung der Kupfferschen Sternzellen, die bis zu deren Ruptur führen kann. Dadurch werden zelleigene Fermente und vorher gespeicherte Substanzen (z.B. Endotoxin) frei. HIFT und STRAWITZ konnten elektronenmikroskopisch eine Vergrößerung und Schwellung der Mitochondrien mit Verlust ihrer Innenstruktur nachweisen (69). Eine gleichzeitig gemessene Vergrößerung der Sauerstoffaufnahme wurde als vorübergehende Hyperaktivität gewertet (150), insgesamt resultierte aber im weiteren Verlauf mit der stark verminderten Leberperfusion nach Zunahme der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz mit fortgeschrittenem

Glycogenschwund eine Abnahme des Sauerstoffverbrauchs (65). Ähnliche Beobachtungen an Hepatozytenorganellen wurden von BLAIR u.Mitarb. beim hypovolämischen Schock gemacht (10). In der irreversiblen Phase nach 6stündiger Hypotension sahen sie Zerstörung des rauen endoplasmatischen Retikulums (ER), drastische Reduktion des glatten ER, nahezu totale Glycogenentspeicherung und ein Vorherrschen geschwollener Residualkörperchen (Autophagosomen). 24 Stunden nach der Endotoxininjektion beobachtete STEWART prinzipiell das gleiche, zusätzlich eine schwere Schädigung oder einen Schwund von Sinusendothelzellen mit Eröffnung des DISSEschen Raumes (162). FLOCK u.Mitarb. beschrieben neben ähnlichen Veränderungen bei der Leberischämie das Auftreten verschiedenster Zellorganellen im DISSEschen Raum bei gleichzeitigem Anstieg eines der Leber zuzuordnenden Enzyms (52). Damit korrespondieren die Angaben von KONTIENEN über einen leberspezifischen Fermentanstieg im Plasma nach Endotoxin (96).

Für diese schwerwiegenden Veränderungen werden von STEWART (162) Mechanismen diskutiert, die bereits für die Peripherie ausführlich beschrieben wurden: Einwirkung von Endotoxin, Histamin, Serotonin, Kininen und Lysosomenhydrolasen. Letztere haben bei der Acidose einen besonders optimalen Wirkungsgrad (6). Hier sei auch der therapeutische Effekt kurz vor der Endotoxininjektion verabreichten Cortisons noch einmal erwähnt, der auf dessen lysosomenstabilisierender Wirkung beruhen soll (22, 81). BLAIR u.Mitarb. nehmen an, daß die Leberveränderungen eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Schocks spielen. Sie ordneten ihre morphologischen Befunde den von anderen Autoren beobachteten biochemischen Funktionsausfällen zu, so die fortschreitende Desorganisation des rauen ER der verminderten Proteinsynthese, die von WIGGERS beschrieben und für Prothrombin und Fibrinogen speziell von FRANK u.Mitarb. angegeben wurde (53a und b). Die Hyperplasie des glatten ER im reversiblen Stadium des Schocks wurde als gesteigerte Entgiftungsfunk-

tion und Glycogenmetabolisierung gedeutet, die später auftretende progrediente Leberzellautophagie und Simplifizierung ihrer Strukturen als Zusammenbruch dieser Stoffwechselleistungen. Entsprechend fordert FINE (49) aufgrund seiner Versuche den Verlust eines detoxifizierenden Leberprinzips in der Spätphase des Schocks, das man nicht nur für exogene Substanzen (bakterielle Toxine) annehmen muß, sondern auch für die bereits genannten endogenen Mediatoren, wie Histamin, Serotonin, andere toxische Amine (77, 150), Kinine und für das lebereigene, im reduzierten Zustand gefäßtoxische Ferritin. ZWEIFACH (185) hat es unter den hypoxischen Bedingungen des Schocks im Kreislauf nachgewiesen und schreibt ihm gefäßparalysierende Eigenschaften im Sinne einer Verminderung der Ansprechbarkeit auf Katecholamine zu. Andererseits ist das Auftreten eines refraktären Schockstadium zu verhindern, wenn eine hinreichende Perfusion speziell von Leber und Milz aufrechterhalten wird, wie es PALMERIO u. Mitarb. durch Denervation der Bauchorgane zeigen konnten (126). Daß die Hepatozyten für die Endotoxinintoxikation eine vielleicht ebenso wichtige Rolle spielen wie die Zellen des RES, kann aus verschiedenen Versuchen gefolgert werden. So erhöht eine RES-Blockierung bei der Maus nicht unbedingt die Empfindlichkeit gegen Endotoxin (163b). Eine Tetrachlorkohlenstoffintoxikation des Meerschweinchens schädigt selektiv die Hepatozyten und läßt das RES unverändert. Trotzdem resultiert eine 100fache Zunahme der Letalität bei zusätzlicher Verabreichung von Endotoxin (46).

Die metabolischen Parameter beim Schock sind gut untersucht. In Korrelation zu den oben erwähnten morphologischen Veränderungen der Hepatozyten steigt der Glucoseblutspiegel an (Hyperplasie des ER — Glycogenolyse!) (81), um später abzufallen (Glycogenentspeicherung!) (77, 150). Gleichzeitig sinkt der Insulinspiegel ab (5) und dessen antilipolytischer Effekt kommt zum Wegfall (160). Der Lactat- und Pyruvatgehalt im Plasma steigt infolge der hypoxiebedingten peripheren anaeroben Glycolyse an (81, 150), die

Leber kann daraus wieder Glucose synthetisieren (CORI-Zyklus). Durch vermehrte Bildung von Ketonkörpern aus dem Azetyl-Coenzym A der FFS (125) soll eine Verminderung des FFS-Plasmaspiegels und eine Produktion energiereicher Metabolite erreicht werden. Gleichzeitig soll dadurch die systemische Acidose nicht unwesentlich verstärkt werden, zumal die Aufnahme an FFS und Ketonkörpern in der minderperfundierten Peripherie häufig nicht gewährleistet ist. Mit zunehmender Anoxie nimmt schließlich der Gehalt der Leber an Coenzym A, NAD, NADP und energiereichen Phosphaten ab (65, 117) und die Fettsäureoxydation geht zurück. Letztendlich muß sich auch die Leber auf anaerobe Glycolyse umstellen (77, 150), und die systemische Acidose ist nicht mehr aufzuhalten. Abschließend sei noch erwähnt, daß Endotoxin die anaerobe Glycolyse hemmen kann (137), und so auch direkt den Zusammenbruch des Energiestoffwechsels fördern kann.

An der zentralen Stellung der Leber im Endotoxinschock ist kein Zweifel. Die Annahme, mit der Anwendung einer sog. hepatotropen Substanz einen therapeutischen Erfolg erwarten zu dürfen, erscheint gerechtfertigt. Für Vitamin B₆ und E konnte bereits Vergleichbares nachgewiesen werden (86). Die biochemischen Wirkungen der OS lassen es zu, die positiven Ergebnisse der vorliegenden Versuche beim SSP in dieser Richtung zu interpretieren. Die Untersuchungen von SCHWIETZER über die therapeutische Wirkung der OS bei der toxischen oder mechanischen Leberschädigung wurden bereits erwähnt (149). Weiter ist bekannt, daß Orotsäurefütterung zu einer signifikanten Zunahme des Leberglycogengehaltes führt (152) und daß Glukuronisierungs- und damit Entgiftungsvorgänge begünstigt werden (Abb. 3). Ferner ist vermutlich der RNS-Umsatz im Schock gesteigert, was der erhöhte Proteinbedarf z.B. an Gerinnungsfaktoren, detoxifizierenden Enzymen, Lipoproteinen u.a., die Regeneration des geschädigten RNS-tragenden ER und die metabolische Mehrbelastung der weniger geschädigten Leberzellen erwarten lassen. Hier könnte

die durch OS gesteigerte Synthese bestimmter RNS eine Rolle spielen (3). Die Zunahme des Leber-Eiweiß-Gehaltes nach Orotsäurebehandlung wurde wiederholt nachgewiesen, SZELLENYI konnte auch eine gesteigerte Aktivität zahlreicher Leberenzyme bereits in den ersten Tagen nach Orotsäurefütterung zeigen (164). Außerdem scheint nach neueren Untersuchungen durch OS nicht nur der Pyrimidinnukleotidgehalt der Leber erhöht zu werden, sondern auch der der Pyridinnukleotide NAD und NADP (184), ebenso wie das für die Nikotinsäuretherapie bekannt ist (18).

Die Versuche mit Heparin in kleinen Dosen wurden unter der Vorstellung durchgeführt, diese aufgrund der größeren Affinität an den Lipoproteidlipase-Komplex zu binden und eine die Beurteilung des therapeutischen Effekts störende Antithrombinwirkung weitgehend zu vermeiden. Durch die Lipoproteidlipase sollte eine Verminderung der Hyper- β -Lipoproteinämie erzielt werden, um deren gerinnungsaktivierende, fibrinolysehemmende und RES-blockierende Wirkung zu vermindern, ähnlich wie es bei der Anwendung von essentiellen Phospholipiden bereits erreicht wurde (121). Tatsächlich konnte die Rate der Tiere mit doppelseitigen Nierenrindennekrosen gesenkt und eine Steigerung der Überlebensrate erreicht werden. Dieses Ergebnis entsprach dem anderer Autoren (30b, 59) unter prinzipiell gleichen Versuchsbedingungen. Außerdem war das Anstiegs^smaximum der veresterten Fettsäuren und des β/α -Quotienten signifikant niedriger als bei den Therapieversagern und bei den unbehandelten Tieren mit Nierenrindennekrosen. Entsprechend war auch der Unterschied der Maximalamplituden des TEG signifikant.

Da eine nachweisbare partielle Gerinnungshemmung auch durch diese kleinen Heparindosen nicht zu vermeiden war, ist es möglich, daß der therapeutische Effekt nicht allein als primärer Angriff am Fettstoffwechsel gedeutet werden kann. Vielmehr ist es möglich, daß sich über eine weniger starke disseminierte intravasale Gerinnung bzw. Defibrinierung und

Gefäßverlegung ein weniger gravierender Schock entwickelt und entsprechend eine schwächere Aktivierung des Nebennierenmarks stattfindet, so daß auch die Katecholaminlipolyse reaktiv von geringerem Ausmaß ist. Zusätzlich interferieren mit dem hier gewünschten therapeutischen Effekt noch andere Wirkungen des Heparins: eine Steigerung der Histaminase-freisetzung aus der Leber (57), der Serotoninantagonismus (154), die Plasma- und Gewebskalikreininhibition (4), die sog. thrombolytische Aktivität (50, 92) und eine RES-Stimulierung (48). Eine eindeutige Aussage erlauben diese Versuche demnach nicht.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Wird Kaninchen zweimal im Abstand von 24 Stunden Escherichia coli-Endotoxin gespritzt, entwickelt sich mit großer Regelmäßigkeit eine Verbrauchskoagulopathie mit einer Acceleration der intravasalen Gerinnung und Ablagerung von Fibrinpräzipitaten in der Endstrombahn. Bei diesem als "generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen (SSP)" bezeichneten Syndrom werden die auftretenden, makroskopisch sichtbaren, ischämischen Nierenrindennekrosen als pathognomisch angesehen. Ferner kommt es zu einer Hyperlipacidämie, zu einer davon abhängigen konsekutiven Hypertriglyceridämie und zu einer Hyperlipoproteinämie.

In der vorliegenden Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob die Fettstoffwechselveränderungen einen essentiellen Faktor bei der Ausbildung eines SSP darstellen. Es wird versucht, durch Verhinderung der Fettstoffwechselveränderungen das Entstehen eines SSP zu verhindern. Als Therapeutika kommen Substanzen zur Anwendung, deren lipidsenkende Wirkung bekannt ist: Nikotinsäure, Orotsäure und Heparin in kleinen Dosen.

Es zeigt sich, daß Nikotinsäure die Überlebensrate der Versuchstiere verbessert und die Hyperlipämie verhindert bzw. abschwächt. Bei den behandelten Tieren, die die 2. Endotoxindosis mehr als 6 Stunden überleben, sind nur in einem Fall histologisch geringgradige Fibrinpräzipitate in Nierenkapillaren nachzuweisen. Die gerinnungsanalytischen Befunde zeigen dagegen noch die Konstellation einer Verbrauchskoagulopathie.

Unter der Orotsäuretherapie ist eine Verbesserung der Überlebensrate und eine Senkung der Anzahl von Tieren mit Nierenrindennekrosen zu verzeichnen. Hier kommt es nicht zu einer Beeinflussung der Blutfette. Eine unspezifische Einflußnahme auf den Leberstoffwechsel, der infolge toxischer

Schädigung in diesem Krankheitsbild limitierend sein kann, ist möglich. Diskutiert wird in diesem Zusammenhang die Rolle, die die Orotsäure sowohl im Glycogen-, als auch im RNS-, DNS- und Coenzym-Stoffwechsel und damit u.a. bei Entgiftungsfunktionen spielt.

Heparin in einer einmaligen kleinen Dosis verhindert den Tod im Endotoxinschock und reduziert die Rate der Tiere mit Nierenrindennekrosen. Nicht auszuschließen ist, daß Heparin über eine erschwerte Aktivierbarkeit der Gerinnung nach der zweiten Endotoxininjektion wirkt und nicht in erster Linie über eine Klärwirkung auf Lipoproteine sehr niederer Dichte. Demzufolge ist der signifikant geringere Fettanstieg bei den mit Erfolg behandelten Tieren nicht eindeutig die Ursache der Verbesserung von Überlebenschance und Unterdrückung der Verbrauchskoagulopathie.

F. L I T E R A T U R

1. ALTSCHUL, R.: Niacin (nicotinic acid) and serum cholesterol.
J. Amer. med. Ass. 166, 822 (1958)
2. APITZ, K.: Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen.
Virchows Arch. path. Anat. 293, 1 (1934)
3. ARVIDSON, H., N.A. ELIASSEN, E. HAMMERSTEN, P. REICHARD, H.v. UBISCH: Orotic acid as precursor of pyrimidines in rat.
J. biol. Chem. 179, 169 (1949)
4. BACK, N., R. STEGER: Effect of heparin on the kinin-forming activity of trypsin, plasmin and various kallikreins.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 133, 740 (1970)
5. BAUER, B.E., S.N.M. VIGAS, R.E. HAIST, W.R. DRUCKER: Insulin response during hypovolaemic shock.
Surgery 66, 80 (1969)
6. BELL, D.J., P.R. SCHLOERB: Cellular response to endotoxin and hemorrhagic shock.
Surgery 60, 69 (1966)
7. BERRY, H.E., J.G. COLLIER, J.R. VANE: The generation of kinins in the blood of dogs during hypotension due to haemorrhage.
Clin. Sci. 39, 349 (1970)
8. BERRY, L.J., D.S. SMYTHE: Effects of bacterial endotoxins on metabolism. The role of tryptophan pyrrolase in response of mice to endotoxin.
J. exp. Med. 118, 587 (1963)
9. BHIDE, M.B., V.A. AROSKAR, N.K. DUTTA: Release of active substances by cholera toxin.
Indian J. med. Res. 58, 548 (1970)

10. BLAIR, O.M., R.J. STENGER, R.W. HOPKINS, F.A. SIMEONE:
Hepatocellular ultrastructure in dogs
with hypovolemic shock.
Lab. Invest. 18, 172 (1968)
11. BLATTBERG, B., M.N. LEVY:
Vasoactive substances and reticuloendo-
thelial function.
Amer. J. Physiol. 210 (3), 569 (1966)
12. BLEYL, U., W. KUHN, H. GRAEFF:
Retikuloendotheliale Clearance intravasa-
ler Fibrinmonomere in der Milz.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 22, 87 (1969)
13. BOBERG, J., H. MICHELI, L. RAMMER:
Effect of nicotinic acid on ACTH and nor-
adrenaline stimulated lipolysis in the
rabbit. I. In vivo studies.
Acta physiol. Scand. 79, 153 (1970)
14. BOBERG, J., H. MICHELI, L. RAMMER:
Effect of nicotinic acid on ACTH and nor-
adrenaline stimulated lipolysis in the
rabbit. II. In vitro studies including
comparison with prostaglandin E₁.
Acta physiol. Scand. 79, 299 (1970)
15. BOHLE, A., H.-J. KRECKE:
Über das Sanarelli-Shwartzman-Phänomen
(sog. generalisiertes Shwartzman-Phänomen)
des Menschen.
Klin. Wschr. 37, 1959 (1970)
16. BOIVIN, A., L. MESROBEANU:
Recherches sur les antigènes somatiques
et sur les endotoxins des bactéries.
I. Considérations générales et exposé des
techniques utilisées.
Rev. immunol. 1, 553 (1935)
17. BRAUDE, A.I., F.J. CAREY, M. ZALESKY:
Studies with radioactive endotoxin.
II. Correlation of the physiologic effects
with distribution of radioactivity in rab-
bits injected lethal doses of E. coli endo-
toxin labeled with radioactive sodium
chromate.
J. clin. Invest. 34, 858 (1955)

18. BRENNER, G.: Über den Einfluß von Xanthinol-nicotinat auf die Biosynthese der oxydierten Pyridinnucleotide in der Rattenleber.
Arzneim.-Forsch. 18, 1153 (1968)
19. BRENNER, G., H. TRAUTMANN:
Der Einfluß von Xanthinolnikotinat auf Entgiftungsvorgänge in der Leber.
Arzneim.-Forsch. 19, 1974 (1969)
20. BUTCHER, R.W., C.E. BAIRD, E.W. SUTHERLAND:
Effects of lipolytic and antilipolytic substances on adenosine-3'5-monophosphate in isolated fat cells.
J. biol. Chem. 243, 1705 (1968)
21. CALDER, R.M.: Effect of nicotinic acid on myocardial systole, coronary flow and arrhythmias of isolated heart.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 65, 76 (1947)
22. CAREY, F.J., A.I. BRAUDE, M. ZALESKY:
Studies with radioactive endotoxin. III. The effect of tolerance on the distribution of radioactivity after intravenous injection of Escherichia coli endotoxin labeled with Cr⁵¹.
J. clin. Invest. 37, 441 (1958)
23. CARLSON, L.A., P.R. BALLY:
Inhibition of lipid mobilization
in: Handbook of Physiology 1965, Sect. 5
"Adipose Tissue", Ed.: A.E. Renold, G.F. Cahill, Chapt. 57
24. CARLSON, L.A., J. BOBERG, B. HÖGSTEDT:
Some physiological and clinical implications of lipid mobilization from adipose tissue
in: Handbook of Physiology, Sect. 5
"Adipose Tissue", Ed.: A.E. Renold, G.F. Cahill, Chapt. 63.
25. CARLSON, L.A., L. ORÖ:
The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. Demonstration of a metabolic type of sympathicolysis.
Acta med. Scand. 172, 641 (1962)
26. CHIEN, S., D.G. SINCLAIR, R.J. DELLENBACK, C. CHANG, B. PERIC, S. USAMI, M.I. GREGERSEN:
Effect of endotoxin on capillary permeability to makromolecules.
Amer. J. Physiol. 207, 518 (1964)

27. CHIEN, S., R.J. DELLENBACK, S. USAMI:
Effect of endotoxin on the transfer of
fibrinogen from plasma to lymph.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 118, 1187 (1965)
28. COLLINS, R.D., H. ROBBINS, Ch.E. MAYES:
Untersuchungen über das generalisierte
Sanarelli-Schwartzman-Phänomen. Glomeru-
lustrhombosen und Nierenrindennekrosen
nach intraaortalen Thrombininfusionen bei
normalen und leukopenischen Kaninchen.
Johns Hopk. med. J. 122, 375 (1968)
29. CONNOR, W.E.: The acceleration of thrombus formation by
certain fatty acids.
J. clin. Invest. 41, 1199 (1962)
- 30a CONNOR, W.E., J.C. HOAK, E.D. WARNER:
The role of lipids in thrombosis, in: The
pathogenesis and treatment of thromboembo-
lic diseases including coronary, cerebral
and peripheral thrombosis.
Internat. Symposium Basel 1965, S. 193,
Schattauer Verlag Stuttgart 1966.
- 30b CORRIGAN, J.J.:
Effect of anticoagulating and non-anticoa-
gulating concentrations of heparin on the
generalized Schwartzman reaction.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 24, 136 (1970)
31. CORWIN, L.M., W.E. FARRAR:
Nature of the endotoxin inactivating prin-
ciple in guinea-pig liver.
J. Bact. 87, 832 (1964)
32. CREASEY, W.A., L. HANKIN, R.E. HANDSCHUMACHER:
Fatty livers induced by orotic acid.
J. biol. Chem. 236, 2064 (1961)
33. CREMER, N., D.W. WATSON:
Influence of stress on distribution of
endotoxin in RES determined by fluorescein
antibody technic.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, 510 (1957)
34. CROWDER, J.G., R.R. MARTIN, A. WHITE:
Release of histamine and lysosomal enzymes
by human leukocytes during phagocytosis of
staphylococci.
J. lab. clin. Med. 74, 436 (1969)

35. DAVIS, R.B., W.R. MEEKER, D.C. McQUARRIE:
Immediate effects of intravenous endotoxin
on serotonin concentrations and blood platelets.
Circul. Res. 8, 234 (1960)
36. DERRECZENI, L., L. CSOKA-TAKACS, B. CSETE:
The effect of dehydrobenzperidol and
fentanyl on corticosteroid secretion and
the stress-induced ACTH-release in the
rat.
Acta physiol. Acad. Sci. Hung. 36, 425 (1970)
37. DESPREZ, R.M., H.I. HOROWITZ, E.W. HOOK:
Effects of bacterial endotoxin on rabbit
platelets. I. Platelet aggregation and
release of platelet factors in vitro.
J. exp. Med. 114, 857 (1961)
38. DEUTSCH, E., M. FISCHER:
Medikamentös induzierte Fibrinolyse.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 1012 (1960)
39. DI LUZIO, N.R., D.A. BLICKENS:
Influence of intravenously administered
lipids on reticuloendothelial function.
RES, J. Reticuloendothelial. Soc. 3, 250
(1966)
40. DOLE, V.P., H. MEINERTZ:
Microdetermination of long-chain fatty
acids in plasma and tissues.
J. biol. Chem. 235, 2595 (1960)
41. EGGSTEIN, M.: Über Wechselbeziehungen zwischen Lipolyse
und Antithrombinaktivität im Plasma nach
Heparin(oiden).
Bibl. haemat. (Basel) 15, 84 (1963)
42. EGGSTEIN, M., H. KREUTZ:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette in
Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr. 44, 262 (1966)
43. EGLI, H., H. KLENSCH:
Zur Fibrinolyse und Kreislaufwirkung der
Nikotinsäure unter besonderer Berücksich-
tigung ihrer therapeutischen Anwendbarkeit.
Med. Welt 41, 2108 (1961)

44. ELLINGER, P., M.M. ABDEL KADER:
Nicotinamide metabolism in mammals.
Biochem. J. 44, 77 (1949)
45. ELSTER, K.: Morphologische Veränderungen bei parente-
raler Ernährung.
Melsunger med. Mitteilungen 39, Heft 103,
19 (1965)
46. FARRAR, W.E.: Endotoxin detoxification by guinea pig
tissue homogenates and possible signifi-
cance of this reaction in vivo.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 118, 218 (1965)
47. FELDBERG, W.: Distribution of histamine in the body.
In: Wolstenholme, G.E.W. und C.M. O'Connor.
CIBA-Foundation Symposium on histamine.
Little, Brown and Co, Boston 1956
48. FILKINS, J.P., N.R. DI LUZIO:
Heparin protection in endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 214, 1074 (1968)
49. FINE, J.: The intestinal circulation in shock.
Gastroenterology 52, 454 (1967)
50. FITZGERALD, D.E.:
The role of the mast cell in thrombolysis
induced by heparin and a heparin-like sub-
stance SP 54.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 22, 567 (1969)
51. FLATT, J.P., E.G. BALL:
Studies on the metabolism of adipose tissue.
XV. An evaluation of the major pathways of
glucose catabolism as influenced by insuline
and epinephrine.
J. biol. Chem. 239, 657 (1964)
52. FLOCK, A., J. GILLQUIST:
Changes of the ultrastructure of liver
cells after shortlasting liver ischaemia
in dogs.
Acta chir. Scand. 136, 405 (1970)
- 53a FRANK, E.D., H.A. FRANK, J. FINE:
XVII. Plasma fibrinogen in hemorrhagic
shock in the dog.
Amer. J. Physiol. 162, 619 (1950)

- 53b FRANK, E.D., H.A. FRANK, J. FINE:
XVIII. Plasma prothrombin activity in
hemorrhagic shock in the dog.
Amer.J.Physiol. 167, 499 (1951)
54. FREUDENBERG, K.:
Grundriß der medizinischen Statistik.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1962)
55. FRIMMER, M.: Entzündungsstoffe-Übersicht.
Dtsch. med. Wschr. 91, 33 (1966)
56. FRITZE, E., P. DOERING:
Der Transport eines markierten Endotoxins
im Blut.
Zschr. ges. exp. Med. 132, 334 (1959)
57. GIERTZ, H.: Mediatorstoffe und ihre Wirkung auf Lunge
und Atmung bei Lungenerkrankungen.
Med. Welt 21, 210 (1970)
58. GIMBER, P.E., G.W. RAFFER:
The interaction of Escherichia coli endo-
toxin with leukocytes.
Arch. Biochem. 135, 14 (1969)
59. GOOD, R.A., L. THOMAS:
Prevention of the local and generalized
Shwartzman reactions with heparin.
J. exp. Med. 97, 871 (1953)
60. GREEFF, K., E. MOOG:
Vergleichende Untersuchungen über die bron-
chokonstriktorische und gefäßkonstriktori-
sche Wirkung des Bradykinins, Histamins und
Serotonins an isolierten Lungenpräparaten.
Arch. exp. Path. Pharmac. 248, 204 (1964)
61. GREEFF, K.: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie Nr. 1.
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart S. 135
(1966)
62. GROSS, P., H. WEICKER:
Die Bedeutung des Lipidelektrophoresedia-
gramms.
Klin. Wschr. 32, 509 (1954)

63. GROTH, C.-G.: The effect of infused thrombin on the tissue oxygen tension. II. The possible role of 5-hydroxytryptamin and histamine. An experimental study in the rabbit. Acta chir. Scand. 132, 15 (1966)
64. HAUGE, A., P.K.M. LUNDE, B.A. WAALER:
The effect of bradykinin, kallidin and eledoisin upon the pulmonary vascular bed of an isolated blood perfused rabbit lung preparation. Acta physiol. Scand. 66, 269 (1966)
65. HANNON, J.P., S.F. COOK:
Respiration and glycolysis of liver slices from normal and shocked rats subjected to food and water deprivation. Amer. J. Physiol. 180, 560 (1955)
66. HARDERS, H.: Zur diabetisch induzierten und postoperativen Thromboseneigung. Das "Blood-Sludge-Phänomen". Erfassung und thrombogenetische Bedeutung. Thrombos. Diathes. haemorrh. 1, 482 (1957)
67. HARTERT, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin. Wschr. 26, 577 (1948)
68. HEINRICH, F.: Zur Pathogenese der elektrokardiographischen Veränderungen beim Sanarelli-Shwartzman-Phänomen des Kaninchens. Habilitationsschrift Gießen 1968
69. HIFT, H., J.G. STRAWITZ:
Irreversible hemorrhagic shock in dogs: Structure and function of liver mitochondria. Amer. J. Physiol. 200, 264 (1961)
70. HILDEBRAND, G.J., J. NG, Y. SEYS, S.H. MADIN:
Differentiation between pathogenic mechanisms of early and late phase of endotoxin shock. Amer. J. Physiol. 210, 1451 (1966) II
71. HINSHAW, L.B., T.E. EMERSON, P.F. IAMPINETRO, C.M. BRAKE:
A comparative study of the hemodynamic actions of histamine and endotoxin. Amer. J. Physiol. 203, 600 (1962)

72. HINSHAW, L.B., M.M. JORDAN, J.A. VICK:
Mechanism of histamine release in endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 200, 987 (1961)
73. HINSHAW, L.B., L.L. SHANBOUR, L.J. GREENFIELD,
J.J. COALSON: Mechanism of decreased venous return.
Subhuman primate administered endotoxin.
Arch. Surg. 100, 600 (1970)
74. HOAK, J.C., J.C.F. POOLE, D.S. ROBINSON:
Thrombosis associated with mobilization of fatty acids.
Amer. J. Path. 43, 987 (1963)
75. HÖKFELT, B., S. BYGDEMAN, J. SEKKENES:
Die Beteiligung der Nebennieren am Endotoxinschock,
aus: Schock-Pathogenese und Therapie,
S. 169, Springer-Verlag 1962: Hrsg.
K.D. Bock
76. HOLLMANN, M., H. KETTL, K.F. WEINGES:
Untersuchungen über die Hemmung der Lipolyse durch Nikotinsäure an isolierten Rattefettzellen.
Med. Welt 21, 1334 (1970)
77. HOLMES, E.: The effect of toxemia on metabolism.
Physiol. Res. 19, 439 (1939)
78. HORN, R.G., R.D. COLLINS:
Fragmentation of granulocytes in pulmonary capillaries during development of the generalized Schwartzman reaction.
Lab. Invest. 19, 451 (1968)
79. HORN, R.G., R.D. COLLINS:
Studies on the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction. The role of granulocytes.
Lab. Invest. 18, 101 (1968)
80. HUMPHREY, J.H., R. JAKES:
The histamine and serotonin content of the platelets and polymorphonuclear leukocytes of various species.
J. Physiol. 124, 305 (1954)

81. HUTH, K.: Über das Verhalten der Serumlipide bei der experimentellen Verbrauchskoagulopathie.
Habilitationsschrift Gießen 1967
82. HUTH, K., H. RUWISCH, F.W. SCHMAHL:
Tierexperimentelle Fettstoffwechselstudien im Endotoxinschock.
in: Fettstoffwechsel 5-Lipolyse und Lipolyseblocker. Symposium Erlangen 1969. Pallas Verlag - Lochham 1969
83. HUTH, K., W. SCHOENBORN, K. KNORPP:
Experimentelle Verbrauchskoagulopathie nach intravenöser Zufuhr von Fett und Endotoxin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 17, 129 (1967)
84. ILLIG, L., F. HAMMERSEN, F. BOUCHÉ: Veränderungen der Gefäßwände und des Gefäßinhaltes beim lokalen Schwartzman-Phänomen der Haut.
Arch. klin. exp. Dermat. 237, 610 (1970)
85. IMHOF, P., M. IMHOF, E. EICHENBERGER, H. LAUENER:
Über die Aktivierung der Fibrinolyse durch Verabreichung von Nikotinsäure.
Schweiz. med. Wschr. 89, 736 (1959)
86. JANNAKOPOULOS, E.:
Untersuchungen der Serumfette beim generalisierten Sanarelli-Schwartzman-Phänomen der trächtigen Ratte.
Inaugural-Dissertation Gießen 1969
87. JANOFF, A., B.W. ZWEIFACH:
Effect of endotoxin-tolerance, cortisone, and thorotrast on release of enzymes from subcellular particles of mouse liver.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 114, 695 (1963)
88. JANOFF, A., G. WEISSMANN, B.W. ZWEIFACH, L. THOMAS:
Pathogenesis of experimental shock.
IV. Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia.
J. exp. Med. 116, 451 (1962)
89. JATLOW, P., W.R. ADAMS, R.E. HANDSCHULLACHER:
Pathogenesis of orotic acid-induced fatty changes in the rat liver. Light and electron microscopic studies.
Amer. J. Path. 47, 125 (1965)

90. JENCKS, W.P., E.L. DURRUM:
Paperelectrophoresis as a quantitative
method: the staining of serum lipoproteins.
J. clin. Invest. 34, 1437 (1955)
91. JÜRGENS, J.: Über das Verhalten antithrombinischer Sub-
stanzen bei Erkrankungen der Leber.
Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 67 (1952)
92. v. KAULLA, K.N., T.S. McDONALD:
The effect of heparin on components of the
human fibrinolytic system.
Blood 13, 811 (1958)
93. KEUL, J., N. LINNET, E. ESCHENBRUCH:
The photometric autotitration of free
fatty acids.
Z. klin. Biochem. 6, 394 (1968)
94. KLENSCH, J.P.: Complaminwirkung auf Plasma-Katecholamine,
nichtveresterte Fettsäuren und Kreislauf-
reaktivität im Nikotinstress.
Med. Welt 18, 1648 (1967)
95. KOMMERELL, B., U.D. BERGER:
Untersuchungen zur Gerinnungsaktivität und
Fibrinolyse bei alimentärer Lipämie.
Klin. Wschr. 37, 1027 (1959)
96. KONTTINEN, A., M. RAJASALMI, J. PALOHEIMO:
Serumenzyme activities in endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 207, 385 (1964)
97. KOVATS, T.G., A. REÖK, S. KARADY:
Lipoprotein pattern in the course of Shwartz-
man phenomenon.
Naturwiss. 45, 111 (1958)
98. KOVATS, T.G., A. REÖK, G. LAZAR, S. TAKATS:
Lipid changes in the course of Shwartzman
phenomenon.
Naturwiss. 46, 79 (1959)
99. KRAUPP, O., E. SCHNETZ, H. STORMANN:
Untersuchungen über den Mechanismus der hypo-
cholesterinämischen Wirkung der Nikotinsäure.
Z. ges. exp. Med. 129, 601 (1958)

100. KÜHNIAU, J.: B-Vitamine als Komponenten zellulärer Regulationssysteme aus: B-Vitamine, klinische und physiologisch-chemische Probleme. Hrsg. H.v.Kress und K.U. Blum, S. 23, Schattauer Verlag, Stuttgart 1966
101. LAMMERANT, J., P. DEHERDT:
Catecholamine plasma levels in the pulmonary artery, the pulmonary vein and the arterial tree of open-chest dogs during ambient air breathing and during acute anoxia.
Arch. int. Physiol. 73, 81 (1965)
102. LASCH, H.G.: Endotoxinschock.
Verh. dtsch. Ges.inn. Med. 74, 352 (1968)
103. LASCH, H.G.: Zur Pathophysiologie und Kinetik des Sana-relli-Schwartzman-Phänomens.
Verh. Dtsch. Arbeitsgem. Blutgerinnungsforsch., Hrsg.: R. Gross, D. Voss, Schattauer Verlag Stuttgart, S. 63 (1964)
104. LASCH, H.G., D.L. HEENE, K. HUTH, W. SANDRITTER:
Pathophysiology, clinical manifestations and therapy of consumption-coagulopathy (Verbrauchskoagulopathie).
Amer. J. Cardiol. 20, 381 (1967)
105. LASCH, H.G., H.-J. KRECKE, F. RODRIGUEZ-ERDMANN,
H.H. SESSNER, G. SCHÜTTERLE:
Verbrauchskoagulopathien.
Folia haemat. 6, 325 (1961)
106. LECHLER, E.: Die erythrocytäre Gerinnungsaktivität.
Verh. dtsch. Arbeitsgem. Blutgerinnungsforsch. 1965. Hrsg.: W. Künzer, G. Winckelmann, C. Walter. Schattauer Verlag Stuttgart, S. 139 (1967)
107. LECOMTE, J., J. TROQUET, A. CESSION-FOSSION:
Sur la nature de l'hypertension arterielle provoquée par la bradykinine et la kallidine.
Arch. Int. Pharmacodyn. 147, 518 (1964)
108. LEE, L.: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction.
J. exp. Med. 115, 1065 (1962)

109. LEFEVRE, P.: Le métabolisme de la cellule adipeuse.
Les phénomènes de lipogénèse et de lipolyse.
Rev. méd. Liège 25, 18 (1970)
110. LILLEHEI, R.C., R.H. DIETZMAN:
The visceral circulation in shock.
Gastroenterology 52, 468 (1967)
111. LITTON, A.: Microcirculatory effects of endotoxin.
Bibl. Anatom. 10, 334 (1969)
112. MAJNO, G., S.M. SHEA, M. LEVENTHAL:
Endothelial contraction induced by histamine-type mediators.
J. Cell. Biol. 42, 647 (1969)
113. MARKWARDT, F., W. NUERNBERGK:
Über die Freisetzung von Katecholaminen durch Thrombin.
Experimentia 21, 120 (1965)
114. MASEK, K., J. LIBÁNSKÁ, R. NOSÁL, H. RÁSKOVÁ:
The effect of staphylococcal α -toxin on blood platelets.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 262, 419 (1969)
115. MCKAY, D.G., W. MARGARETTEN, I. CSAVOSSY:
An electron microscopic study of endotoxin shock in rhesus monkeys.
Surg. Gynecol. Obstet. 125, 825 (1967)
116. MEYER, A.: Die Wirkung von Trasylol bei Schockzuständen,
aus: Neue Aspekte der Trasylol-Therapie, Nr. 1, Hrsg. R. Gross, G. Kroneberg, Schattauer Verlag Stuttgart, S. 142 (1966)
117. MIGONE, L.: Metabolische Aspekte des Schocks,
in: Schock - Pathogenese und Therapie. Hrsg. K.D. Bock, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, S. 85 (1962)
118. MORGENSTERN, E., T. PFLEIDERER, P. ZEFISCH, E. WEBER:
Über die Wirkung von Lipidemulsionen auf Blutplättchen. II. Licht- und elektronenmikroskopische Studien.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 22, 525 (1969)

119. MOSES, J.M., W.J. MAC INTYRE:
Effect of endotoxin on simultaneously
determined cardiac output and hepatic
blood flow in rabbits.
J.lab.clin.Med. 61, 483 (1963)
120. MÜLLER-BERGHAUS, G.:
Pathophysiology of disseminated intra-
vascular coagulation
in: Disseminated intravascular coagulation.
Hrsg.: E.F. Mammen, G.F. Anderson,
M.I. Barnhart,
F.K. Schattauer Verlag Stuttg., S. 45 (1969)
121. MÜLLER-BERGHAUS, G., K. HUTH, H.-J. KRECKE, H.G. LASCH:
Blutlipide und intravasale Gerinnung in
der Pathogenese des Sana-relli-Shwartzman-
Phänomens.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1519 (1964)
122. MÜLLER-BERGHAUS, G., H.G. LASCH:
Untersuchungen über Beziehungen zwischen
Gefäß- und Gerinnungsfaktoren beim Sana-
relli-Shwartzman-Phänomen.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 9, 335 (1963)
123. MUSTARD, J.F., M.A. PACKHAM:
Platelet phagocytosis.
Ser. Haemat. 1, 168 (1968)
124. NYKIEL, F., V.V. GLAVIANO:
Adrenal catecholamines in E. coli endotoxin
shock.
J. appl. Physiol. 16, 348 (1961)
125. ONTHO, J.A., D.B. ZILVERSMIT:
Correlation between concentrations of cir-
culating free fatty acids and ketone bodies.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 121, 319 (1966)
126. PALMERIO, C., B. ZETTERSTROM, J. SHAMMASH, E. FUCHBAUM,
E. FRANK, J. FINE:
Denervation of the abdominal viscera for
the treatment of traumatic shock.
New Engl. J. Med. 269, 709 (1963)
127. PAPPENHAGEN, A.R., J.L. KOPPEL, J.H. OLWIN:
Observations on the in vitro-effects of
chylomicra, low density lipoproteins and
phospholipids on human plasma euglobulin
lysis.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 9, 164 (1963)

128. PENNER, A., S.H. KLEIN:
The pathogenesis of experimental dysentery intoxication. Production of the lesions by cerebral circulation of the toxin.
J. exp. Med. 96, 59 (1952)
129. PEREIRA, J.N.:
The plasma free fatty acids rebound induced by nicotinic acid.
J. Lipid Res. 8, 239 (1967)
130. PFLEIDERER, T., E. MORGENSTERN, E. WEBER:
Über die Wirkung von Lipidemulsionen auf Blutplättchen. I. Zunahme der Plättchenaggregation unter dem Einfluß verschiedener Lipidemulsionen in vitro.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 22, 513 (1969)
131. QUADBECK, G., W. SACHSSE, O. HESS:
Über die antikonvulsive Wirkung der Nikotinsäure im Tierversuch.
Klin. Wschr. 39, 599 (1961)
132. RATNOFF, O.D., C. MENZIE:
New method for determination of fibrinogen in small samples of plasma.
J. lab. clin. Med. 37, 316 (1951)
133. RENAUD, S.: Thrombotic, atherosclerotic and lipemic effects of dietary fats in the rat.
Angiology 20, 657 (1969)
134. RINGLE, D.A., B.L. HERNDON, H.R. BULLIS:
Effects of RES-stimulating lipids and zymosan on shock.
Amer. J. Physiol. 210, 1041 (1966)
135. RODRIGUEZ-ERDMANN, F.:
Über eine einfache Methode zur wiederholten Blutgerinnung beim Kaninchen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 306 (1959)
136. ROHEIM, P.S., S. SWITZER, A. GIRARD, H.A. EDER:
The mechanism of inhibition of lipoprotein synthesis by orotic acids.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 20, 416 (1965)

137. ROSENBERG, J.C., B.F. RUSH:
Lethal endotoxin shock. Oxygen deficit,
lactic acid levels, and other metabolic
changes.
J. Amer. med. Ass. 196, 767 (1966)
138. ROZZI, P.: Pulmonary arteriosclerosis due to sero-
tonin.
Nature 182, 1216 (1958)
139. RUBENSTEIN, H.S., J. FINE, A.H. COONS:
Localisation of endotoxin in the walls of
the peripheral vascular system during
lethal endotoxemia.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 458 (1962)
140. SAILER, F.X.: Vergleichende Untersuchungen beim Entblu-
tungs-, Verbrennungs- und traumatischen
Schock.
Habilitationsschrift, Gießen 1969
141. SAILER, S., O. EBER:
Über Thrombolyseversuche an Kaninchen mit
einer kombinierten Nikotinsäure-Heparin-
behandlung.
Klin. Wschr. 11, 548 (1960)
142. SANARELLI, G.: De la pathogénie du cholera. Le cholera
expérimental.
Ann. Inst. Pasteur 38, 11 (1924)
143. SANDRITTER, W., W. BENSTZ, G. SCHLÜTER, A.K. KLEINSCHMIDT:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Throm-
bolyse und Thromboseprophylaxe mit Nikotin-
säure und Heparin.
Med. Welt 31, 1613 (1962)
144. SCHADE, H., P. SALTMAN:
Influence of nicotinic acid on hepatic
cholesterol synthesis in rabbits.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 102, 265 (1959)
145. SCHELER, W.: Über die biologischen Wirkungen des Cholins.
Habilitationsschrift, Jena 1951
146. SCHMAHL, F.W., A. OHLEMUTZ, K. HUTH:
Die Wirkung von Reserpin sowie Alpha- und
Beta-Rezeptoren blockierenden Pharmaka auf
den Fettstoffwechsel nach Endotoxin.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 75, 900 (1969)

147. SCHÖN, H., W. ZELLER:
Über die Bedeutung erhöhter Serumlipid-
werte für die Atherogenese. Behandlungsmöglichkeiten.
Münch. med. Wschr. 104, 2433 (1962)
148. SCHULTZE, H.E., G. SCHWICK:
Die klinische Bedeutung der differenzier-
ten Bestimmung von Prothrombin und Acce-
leratoren der Blutgerinnung. I. und II.
Med. Welt 4, 1354 (1953)
149. SCHWIETZER, C.: Physiologische Eigenschaften der Orot-
säure.
Biochem. Zschr. 328, 291 (1956)
150. SELKURT, E.E.: Role of liver and toxic factors in shock.
in: Shock
Vlg. Little, Brown and Co, Boston,
Ed.: S.G. Hershey, S. 43 (1964)
151. SHWARTZMAN, G.: A new phenomenon of local skin reacti-
vity to B. typhosus culture filtrate.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 25, 560 (1957)
152. SICKINGER, K., R. KATTERMANN, H. HANNEMANN:
Zunahme von Lebergewicht und Leberglyko-
gen unter Infusion von Cholinorotat und
Adenosin.
Acta Hepato-Splenol. 2, 88 (1967)
153. SMITH, E.E., S.H. RUTENBURG, A.M. RUTENBURG, J. FINE:
Detoxification of endotoxin by splenic
extracts.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 113, 781 (1963)
154. SMITH, G., A.N. SMITH:
Role of serotonin in experimental pulmo-
nary embolism.
Surg. Gynecol. Obstet. 101, 691 (1955)
155. SMITH, R.T., A.I. BRAUDE, F.J. CAREY:
The distribution of Cr⁵¹ labeled E. coli
endotoxin in the generalized Shwartzman
reaction.
J. clin. Invest. 36, 695 (1957)
156. SOMMERKAMP, H.: Schock, Acidose und Lipolyse.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 217, 673 (1969)

157. SPAET, T.H., H.I. HOROWITZ, D. ZUCKER-FRANKLIN,
J. CINTRON, J.J. BIEZENSKI:
Reticuloendothelial clearance of blood
thromboplastin by rats.
Blood 17, 196 (1961)
158. SPINK, W.W., J. REDDIN, S.J. ZAK, M. PETERSON,
B. STARZECKI, E. SELJESKOG:
Correlation of plasma catecholamine levels
with hemodynamic changes in canine endo-
toxin shock.
J. clin. Invest. 45, 78 (1966)
159. STANDERFER, S.B., P. HANDLER:
Fatty livers induced by orotic acid feeding.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 270 (1955)
160. STEELE, A.A., J.D. BROWN, D.B. STONE:
Antilipolytic effect of porcine pro
insulin.
Diabetes 19, 91 (1970)
161. STEPP, W., J. KÜHNAU, H. SCHROEDER:
Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.
Enke-Verlag, Stuttg., I. Band, S. 304 (1952)
162. STEWART, G.J.: Effect of endotoxin on the ultrastruc-
ture of liver and blood cells of hamsters.
Brit. J. exp. Pathol. 51, 114 (1970)
- 163a STOCK, K., E. WESTERMANN:
Effects of adrenergic blockade and nico-
tinic acid on the mobilization of free
fatty acids.
Life Sci. 4, 1115 (1965)
- 163b STUART, A.E., G.N. COOPER:
Susceptibility of mice to bacterial endo-
toxin after modification of reticuloendo-
thelial function by simple lipids.
J. Pathol. Bacteriol 83, 245 (1962)
164. SZELENYI, I.: Wirkung von Magnesium-Orotat und Orotsäure
auf die Enzymaktivität der Leber.
Münch. med. Wschr. 112, 1516 (1970)
165. THOMAS, L.: Possible role of leukocyte granules in the
Schwartzman and Arthus reactions.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 115, 235 (1964)

166. TRANK, J.W., M.B. VISSCHER :
Carotid sinus baroreceptor modifications
associated with endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 202, 971 (1962)
167. URBASCHEK, B.: Zur Pathophysiologie der initialen
Wirkung bakterieller Endotoxine.
Zentralbl. Bakt. Parasitenk. 212, 537 (1969)
168. URBASCHEK, B.: Die Bedeutung der histaminsensibilisieren-^{si)}
den Wirkung von Endotoxinen aus gramnega-
tiven Keimen auf die Zirkulation.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 72, 752 (1966)
169. URBASCHEK, B., H. FRITSCH, I.E. RICHTER:
Erste Beobachtungen mit dem Rasterelektronen-
mikroskop in der Frühphase der Endotoxin-
wirkung an der terminalen Strombahn.
Klin. Wschr. 47, 1166 (1969)
170. VAUGHAN, M., N.F. PIERCE, W.B. GREENOUGH:
Stimulation of glycerol production in fat
cells by cholera toxin.
Nature 226, 658 (1970)
171. VICK, J.A.: Trigger mechanism of endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 206, 944 (1964)
172. VILLÁNYI, P., J. VOTIN, V. RAHLFS:
Arteriosklerose, Herzinfarkt und Blutfette -
ihre therapeutische Beeinflussung durch
Magnesium-Orotat.
Wien. med. Wschr. 120, 76 (1970)
173. WAKIN, K.G., G.A. FLEISHER:
The fate of enzymes in body fluids -
an experimental study.
J. lab. clin. Med. 61, 76 (1963)
174. WATSON, D.: Simple method for the determination of
serum cholesterol.
Clin. Chim. Acta 5, 637 (1960)
175. WEBER, E., S. MALESSA, H.G. LASCH:
Veränderungen der freien Thrombocyten-
nukleotide beim Sanarelli-Schwartzman-Phäno-
men.
Thrombos.Diathes.Haemorrhag. 9, 304 (1963)

176. WEISSMANN, G., L. THOMAS:
Studies on lysosomes. I. The effect of
endotoxin, endotoxin tolerance and corti-
sone on the release of acid hydrolases
from a granular fraction of rabbit liver.
J. exp. Med. 116, 433 (1962)
177. WESTERMANN, E.: Die Lipolyse und ihre pharmakologische
Beeinflussbarkeit.
in: Fette in der Medizin, 7. Folge, S. 3
(1965), Pallas Vlg. Lochham,
Hrsg. N. Henning, G. Berg
178. WESTERMANN, E.: Beeinflussung des Fett- und Kohlehydrat-
stoffwechsels durch Stimulierung und Blok-
kierung sympathischer Rezeptoren.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 76, 1088 (1970)
179. WESTPHAL, O., O. LÜDERITZ:
Chemische Erforschung von Lipopolysaccha-
riden gramnegativer Bakterien.
Angew. Chem. 66, 407 (1954)
180. WESTPHAL, O.: Chemie und Biologie bakterieller Endo-
toxine.
Zentralbl. Bakt. Parasitenk. 212, 198 (1970)
181. WIELAND, O., L. WEISS, I. EGER-NEUFELD, A. TEINZER,
B. WESTERMANN: Coenzym-A-Thioester höherer Fettsäuren
als mögliche Vermittler enzymatischer Re-
gulationen im Tierkörper.
Klin. Wschr. 43, 645 (1965)
182. WIGGERS, C.J.: Physiology of shock.
New York, Commonwealth Fund, S. 410 (1950)
183. WINDMUELLER, H.G., R.I. LEVY:
Total inhibition of hepatic β -lipopro-
tein production in the rat by orotic acid.
J. biol. Chem. 242, 2246 (1967)
184. WINDMUELLER, H.G., A.E. SPAETH:
Stimulation of hepatic purine biosynthesis
by orotic acid.
J. biol. Chem. 240, 4398 (1965)
185. ZWEIFACH, B.W.: Functional deterioration of terminal
vascular bed in irreversible hemorrhagic
shock.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 55, 370 (1952)

An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. K. Muth herzlich gedankt für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, für die bereitwillige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und für seine wertvollen Anregungen.

Herrn Professor Dr. H.G. Lasch danke ich für die Möglichkeit zur experimentellen Arbeit an der Medizinischen Klinik der Justus Liebig-Universität Giessen.

LEBENS LAUF

Am 2. März 1943 wurde ich, Franz Günther Nowak, als Sohn des Kaufmanns Franz Josef Nowak und seiner Ehefrau Leopoldine, geb. Olbert, in Reichenberg im Sudetenland geboren. Mein Vater fiel 1944 im zweiten Weltkrieg. 1946 wurden wir nach Schwarzenbach/Saale in Oberfranken ausgewiesen, dort verstarb meine Mutter 1961.

1949 begann ich meine schulische Ausbildung in der Volksschule von Schwarzenbach, trat 1953 in die dortige Realschule über und 1957 in die Oberrealschule des benachbarten Münchberg. Dort absolvierte ich im Juni 1962 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität Gießen. Hier legte ich im August 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, bestand im Februar 1965 die ärztliche Vorprüfung und beendete das Studium im Juli 1968 mit der ärztlichen Prüfung.

Vom 1. September 1968 bis 31. Dezember 1969 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit in Innerer Medizin, Chirurgie, Frauenheilkunde und Dermatologie an den Universitätskliniken in Gießen ab. Vom 1. Januar 1970 bis 31. März 1971 war ich als Wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universität Gießen tätig. Seit dem 1. April 1971 arbeite ich als Wissenschaftlicher Assistent an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim, einer cardiologischen Spezialklinik der Max Planck-Gesellschaft.

Seit dem 8. August 1969 bin ich mit der Medizinisch-technischen Assistentin Doris Jinde verheiratet.

